

Aus der
Biomaterialbank (CBBMR)
Leitung: Prof. Dr. Dr. Petra Ina Pfefferle

des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

Assoziationen zwischen inflammatorischen Parametern
und morphologischen Charakteristika des ZNS
bei affektiv erkrankten Patienten

– Eine experimentelle Studie im Rahmen der MACS-Kohorte –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Julian Magnus Wilhelm Glandorf
aus Herford

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 21.02.2019
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Dr. Petra Ina Pfefferle

Korreferent: Prof. Dr. Igor Nenadić

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Psychiatrische Störungen – Ein globales Problem	1
1.2	Das Gefühl der Gefühllosigkeit – Eigenheiten der erforschten Erkrankungen	4
1.3	Aktueller Forschungsstand – Ätiologie und Phänomene	7
1.4	Veränderte Zytokinexpression bei affektiven Erkrankungen.....	10
1.5	Veränderte Hirnmorphologie bei affektiven Erkrankungen	13
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer	18
2.2	Probengewinnung und Stimulation	19
2.3	Das Cytometric Bead Array System (CBA).....	19
2.4	Ablauf der Zytokinbestimmung.....	20
2.5	Neuroimaging durch ein 3-Tesla-MRT	22
2.6	Statistische Methoden	23
	Deskriptive Datenanalyse.....	23
	Vortests	23
	Proportionen	24
	Zentrale Tendenzen.....	25
	Zusammenhänge	27
3	Ergebnisse	30
3.1	Ausschluss und Vorbereitung zur Datenanalyse	30
3.2	Deskriptive Statistiken.....	33
3.3	Berechnung von gruppenspezifischen Unterschieden.....	37
	Kruskal-Wallis-Test: Altersabhängige Unterschiede im Zytokinprofil.....	37
	Kruskal-Wallis-Test: Geschlechtsabhängige Unterschiede im Zytokinprofil.....	38
	Mann-Whitney-Test: Erkrankungsabhängige Unterschiede im Zytokinprofil	39
	Mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Berechnung multipler Einflüsse auf die Hirnmorphologie	41
3.4	Zusammenhänge zwischen Zytokinen und den Zielvolumina des Gehirns.....	56
	Rangkorrelation nach Spearman.....	56
	Logistische Regression.....	59
4	Diskussion.....	62
4.1	Kurzzusammenfassung der Ergebnisse	62
4.2	Ursachen erhöhter inflammatorischer Parameter	66

4.3	Zugriff peripherer Entzündungsmediatoren auf das ZNS	68
4.4	Zytokine im Zusammenspiel zentralnervöser Hirnfunktionen	69
4.5	Integration der eigenen Studie in die Forschungslandschaft und Ausblick	72
5	Zusammenfassungen	74
5.1	Zusammenfassung.....	74
5.2	Abstract	75
6	Literaturverzeichnis.....	77
Anhang	I
	Zusätzliche Tabellen	I
	Abkürzungsverzeichnis.....	XII
	Abbildungsverzeichnis.....	XIII
	Tabellenverzeichnis	XIII
	Verzeichnis der akademischen Lehrer	XIV
	Danksagung	XV

1 Einleitung

„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“ (World Health Organization 2014).

Von diesem Idealzustand der Gesundheit, wie ihn die WHO definiert, sind wir oft, nicht zuletzt durch psychiatrische Erkrankungen, weit entfernt. Obwohl man psychische Störungen zunächst dem hier genannten Begriff „mental“ zuschreiben würde, soll diese Dissertation das Verständnis der psychiatrischen Leiden als ein komplexes Zusammenspiel von physischen, mentalen und sozialen Faktoren stärken. Dabei soll der Fokus insbesondere auf die Interaktion zwischen messbaren Parametern des Körpers und der klinischen Ausprägung psychischer Erkrankung gelegt werden, wodurch die Neurobiologie affektiver Erkrankungen weiter erforscht werden soll.

1.1 Psychiatrische Störungen – Ein globales Problem

Die in dieser Dissertation erforschten psychiatrischen Erkrankungen – *Depression, bipolare affektive Störung und Schizophrenie* – stellen ein globales Problem dar. Nur wenige andere Krankheiten breiten sich gleichermaßen sowohl auf das betroffene Individuum, als auch auf sein Umfeld aus. Folglich ist nicht nur der einzelne Patient einer oft chronisch verlaufenden Krankheit, die Jahrzehnte andauern kann, unterworfen, sondern auch seine Angehörigen und Freunde leiden mit und sind in vielfältiger Weise eingeschränkt.

Die Betroffenen sind häufig nicht mehr in der Lage, in Freizeit und Beruf zu partizipieren. Sie haben Angst, ihrer Verantwortung gegenüber der Familie und Freunden nicht mehr gerecht werden zu können. Oft ist dies auch die Folge von Diskriminierung (World Health Organization 2002). Selbst in symptomfreien Intervallen droht ein Arbeitsplatzverlust und die soziale Deprivation (Bauer et al. 2015). Die Familien von Betroffenen müssen viele Veränderungen und Kompromisse eingehen und werden dadurch gehindert, ihr volles Potential in Bildung, im Beruf, in sozialen Interaktionen oder in der Freizeit abzurufen (Gallagher u. Mechanic 1996).

Unter dem eingeschränkten Familienleben leiden insbesondere die Kinder. Sie bedürfen nicht nur einer gewissen Routine und Stabilität im alltäglichen Leben, die bei psychisch kranken Eltern nicht mehr gewährleistet ist, sondern müssen auch Einschränkungen bei sozialen Aktivitäten in Kauf nehmen.

Nach Bauer et. al. leiden alle untersuchten Kinder emotional unter der Erkrankung ihrer Eltern. Etwa 90 % fühlen sich durch das eingeschränkte Familienleben beeinträchtigt und 77 % leiden unter den elterlichen Symptomen (2015).

Die genannten psychischen Störungen finden sich in allen Gesellschaften, Regionen, Ländern und Kontinenten wieder. Es sind sowohl die Armen, als auch die Reichen betroffen. Ebenso werden Frauen und Männer allen Alters auf dem Land und in der Stadt von ihnen heimgesucht (World Health Organization 2002). Dabei ist es zwar so, dass psychische Probleme in allen Teilen der Gesellschaft vorherrschen, sie sich allerdings in erhöhtem Anteil bei benachteiligten Bevölkerungsgruppen wiederfinden. Dies liegt laut Fryers et. al. vor allem an Arbeitslosigkeit, geringer Bildung, niedrigem Einkommen und einem insgesamt niedrigeren Lebensstandard (2003).

Im World Health Report 2001 wurde geschätzt, dass um die Jahrtausendwende etwa 450 Millionen Menschen unter neuropsychiatrischen Erkrankungen im Allgemeinen litten. Hierunter sind unipolare Depressionen, bipolare affektive Störungen und Schizophrenie, aber auch Epilepsie, Alkohol- und Drogenabhängigkeiten, verschiedene dementielle Erkrankungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Angst- und Zwangsstörungen und Schlaflosigkeit zusammengefasst. Nur eine kleine Minderheit der Betroffenen erhält die notwendige medizinisch-psychologische Behandlung (World Health Organization 2002). Die Verbreitung von psychischen und Verhaltensstörungen ist so groß, dass statistisch gesehen jeder vierte Mensch im Laufe seines Lebens an einer oder mehreren dieser Störungen erkrankt und ca. 10 % der erwachsenen Bevölkerung aktuell unter einer solchen Krankheit leidet (World Health Organization 2002). Allein die Prävalenz für depressive Erkrankungen beträgt ca. 8 %. Etwa 3 bis 5 % hiervon entsprechen einer schweren depressiven Episode (Arolt et al. 2011).

Doch allein die Häufigkeit einer Erkrankung ermöglicht es nicht, ihre Lebenseinschränkungen abzubilden. Eine psychiatrische Störung bedeutet für einen Patienten durchaus weitreichendere Beeinträchtigungen, für deren Quantifizierung eine Maßzahl von der WHO, der Weltbank und der Harvard Universität ins Leben gerufen wurde. Die sogenannten DALYs werden aus der Summe der verlorenen Lebensjahre durch vorzeitigen Tod und der gelebten Jahre mit Behinderung berechnet (World Health Organization 2002).

Bei den zehn anführenden Ursachen für DALYs stand im Jahr 2004 die unipolare Depression mit 4,3 % an dritter Stelle hinter Infektionen des respiratorischen Traktes (6,2 %) und Durchfallerkrankungen (4,8 %) (World Health Organization 2008, 43).

Die gelebten Jahre mit einer Behinderung (YLD) führte die unipolare Depression im Jahr 2004 laut der WHO sogar mit 8,3 % bei den Männern und 13,4 % bei den Frauen an (World Health Organization 2008, 37). Dies liegt nicht zuletzt an der bereits erwähnten Chronizität psychiatrischer Erkrankungen. Insgesamt befanden sich im WHO Bericht von 2002 sechs neuropsychiatrische Erkrankungen in den Top 20 der Ursachen für gelebte Jahre mit Behinderungen (World Health Organization 2002).

Die verlorenen Lebensjahre und das Leben mit Behinderung stellen jedoch nicht nur enorme Konsequenzen für die Patienten dar, sondern spiegeln sich selbstverständlich auch in ökonomischen Belastungen für die Gesellschaft wieder. Wie Greenberg et. al. 2015 in ihrer Studie berechneten, beliefen sich die durch Depressionen verursachten Kosten in den USA im Jahr 2010 auf 210,5 Milliarden US-Dollar. Verantwortlich hierfür waren demnach 50 % Arbeitsplatz-Kosten, 5 % Suizid-bedingte Kosten und 45 % direkte Kosten für medizinische und pharmazeutische Behandlung der Patienten. Anzumerken ist, dass lediglich 38 % der Gesamtkosten auf die Diagnose Depression zurückzuführen waren (2015). Der Rest stammt von Nebendiagnosen, der oft multimorbiden Patienten, die sich durch eine Depression aufgrund mangelnder Compliance und Therapieadhärenz steigern können (Felger u. Lotrich 2013).

Dieser Sachverhalt findet sich auch in einer im Jahr 2014 veröffentlichten Studie von Rivera-Rivera et al. wieder, wonach die Depression die häufigste psychiatrische Diagnose bei HIV infizierten Patienten ist. Etwa 50 % der Infizierten in ihrer Studie waren an ihr erkrankt. Laut der Forschergruppe zeigten depressive HIV-Patienten in ihrer Studie eine signifikant niedrigere Aufrechterhaltung der antiretroviralen Therapie. Außerdem war die Anzahl der weißen Blutkörperchen signifikant erniedrigt gegenüber nicht depressiven HIV-Patienten.

Des Weiteren besteht bei Depressionen ein erhöhtes Risiko, an Übergewicht zu leiden, zu rauchen oder anderen Drogen abhängig zu sein (Pannekoek et al. 2014). Ungefähr die Hälfte aller depressiven Patienten ist zusätzlich an einer Angststörung erkrankt (Zimmerman et al. 2000). Depression wird außerdem seit langem mit Erkrankungen des Herzens in Verbindung gebracht. Sowohl die Häufigkeit als auch die Mortalität sind bei Depressionen erhöht. Dieser Sachverhalt wird ebenfalls mit dem schlechten Krankheitsverhalten und der mangelnden Aufrechterhaltung der Therapie erklärt (Dantzer et al. 2008).

Viele der Patienten sehen den einzigen Ausweg aus der Schreckensherrschaft ihrer Depression im Suizid. Jeder fünfte bis sechste depressive Patient nimmt sich das Leben. Bei der Schizophrenie existieren ebenfalls hohe Suizidraten (World Health Organization 2002). Die WHO gibt an, dass sich im Jahr 1996 durchschnittlich 24 Männer und 6,8 Frauen pro 100.000 Einwohnern das Leben genommen haben; somit ist das Suizidrisiko etwa um das 40-fache erhöht (World Health Organization 2002).

Anhand dieser Zahlen ist es verständlich, dass psychische Erkrankungen eine enorme ökonomische Belastung für die Weltbevölkerung darstellen. Das individuelle Leid und die sozialen Konsequenzen sind überdies kaum zu quantifizieren. Depressionen sind oft »stille Erkrankungen«, bei der sich die Patienten zurückziehen und die Normalbevölkerung nichts erfährt. Nichtsdestotrotz haben die meisten Menschen Familienmitglieder, Freunde oder Bekannte, die unter Depressionen leiden oder bereits Suizid begangen haben.

1.2 Das Gefühl der Gefühllosigkeit – Eigenheiten der erforschten Erkrankungen

»Das Gefühl der Gefühllosigkeit«, so kann man sich den affektiven Zustand von depressiven Patienten ungefähr vorstellen. Hinzu kommen weitere Kernsymptome wie Interessenverlust und verminderter Antrieb. Die Gefühllosigkeit kann von den Betroffenen oft nicht beschrieben werden. Häufig wird dieser quälende Zustand auch als traurige Stimmung oder Freudlosigkeit beschrieben, obwohl keine Schwingungsfähigkeit und somit weder negative, noch positive Emotionen empfunden werden. Einfachste alltägliche Aufgaben können aufgrund des herabgesetzten Antriebs nicht mehr bewältigt werden. Außerdem verspüren die Patienten regelmäßig ein Gefühl der Minderwertigkeit, Schuld und Hoffnungslosigkeit. Betroffene sind nicht mehr in der Lage, emotional zu reagieren und sich an Dingen zu erfreuen, die ehemals Spaß bereitet haben. Aggressive und suizidale Gefühle können schnell zu einem Suizidversuch führen und sollten unbedingt vom Arzt abgefragt werden. Andererseits kann es auch zu psychomotorischer Agitiertheit und Hemmung kommen. Obwohl die Konzentrationsfähigkeit im Allgemeinen eingeschränkt ist, kreisen die Gedanken immer und immer wieder um dieselben Dinge. Das Denken ist einförmig und unproduktiv. Dieser Zustand wird auch als Denkhemmung bezeichnet. Dadurch verlangsamt sich subjektiv die Denkgeschwindigkeit, wenn auch die intellektuellen Fähigkeiten grundsätzlich erhalten bleiben (Arolt et al. 2011).

Neben den genannten formalen Denkstörungen treten bei einer Minderheit der depressiven Patienten ebenso inhaltliche Denkstörungen auf. Diese Störung betrifft etwa 20 % der Patienten mit einer Major Depression. Allerdings erhöht sich die Rate an Psychosen auf 50-60 % bei den behandlungsrefraktären Patienten (Bijanki et al. 2014). Des Weiteren berichten Bijanki et al., dass Patienten mit Psychose eine noch stärkere Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse besitzen, als rein depressiv Erkrankte (2014). Wahnvorstellungen sind besonders belastend, da die Betroffenen tatsächlich glauben, dass sie beispielsweise verarmt sind oder an einer schweren körperlichen Krankheit leiden, obwohl dies gar nicht der Realität entspricht.

Auch in der Bewertung entwickelt sich ein psychologischer Teufelskreis: positive Ereignisse werden gar nicht mehr als solche erkannt und negative umso stärker wahrgenommen. Es besteht eine negative Einstellung gegenüber sich selbst und anderen Personen. In zeitlichen Dimensionen herrschen Schuldgefühle für die Vergangenheit, Versagensängste in der Gegenwart und Angst vor der Zukunft vor.

Auch körperliche Symptome finden sich bei vielen Depressionen wieder. Hier sind hauptsächlich die vegetativen Auffälligkeiten wie Appetitlosigkeit, Gewichtsveränderungen und Schlafstörungen zu nennen. Außerdem können eine vermehrte Schmerzwahrnehmung sowie eine gesteigerte Infektanfälligkeit beobachtet werden. Zusätzlich kann ein deutlicher Libidoverlust auftreten (Arolt et al. 2011).

Die Länge der Episoden kann sich von wenigen Monaten bis hin zu ein paar Jahren erstrecken. Doch selbst nach Wiedererreichen des Normalzustandes ist die Lebensqualität für die Patienten oft gering. Verantwortlich hierfür sind unter anderem gesellschaftliche Faktoren wie Stigmatisierung und Diskriminierung (Antwerpes F. et al. 2015, World Health Organization 2002). Erst ab einer Mindestdauer von 14 Tagen wird laut der S3-Leitlinie, der International Classification of Diseases (ICD-10) und dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) von einer Depression gesprochen. Die Symptome müssen klinisch signifikanten Stress und soziale Einschränkung mit sich bringen und sollten die meiste Zeit des Tages, sowie an den allermeisten Tagen einer depressiven Episode vorherrschen, um die diagnostischen Kriterien zu erfüllen (Loftis et al. 2010).

Des Weiteren gibt es Einteilungen in verschiedene Schweregrade und Formen mit und ohne Wahn, sowie neu aufgetretene Depressionen oder rezidivierende Ausprägungen. Die Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen wird mit ca. 15 % angegeben, wobei das Frauen-Männerverhältnis in etwa 2:1 beträgt (Härter M. et al. 2009, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information 2014, Arolt et al. 2011).

Patienten, die bereits eine depressive Episode erlebt haben, besitzen eine Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit von 35 % innerhalb der nächsten 2 Jahre und von 60 % innerhalb der nächsten 12 Jahre (World Health Organization 2002).

Bei bipolar gestörten Personen stehen die depressiven Episoden mit beschriebener Symptomatik im Wechsel mit gegenteiligen Empfindungen in den manischen Phasen. Diese etwas seltenere Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1-2 % verläuft also biphasisch/bipolar. Die Manie ist gekennzeichnet von einem grandiosen Gefühl voller Selbstsicherheit, Tatendrang und grundloser Heiterkeit. Der Antrieb ist derartig gesteigert, dass der Patient seine gesamte Energie in bestimmte Lebensbereiche (Beruf, Kunst, Hobby) steckt. Andere Tätigkeiten wie z. B. Schlaf, Beruf oder der Haushalt werden vernachlässigt. Hierdurch können unter Umständen kurzzeitig beachtliche Erfolge eingefahren werden, die sich aber oft durch den Zusammenbruch der sozialen und wirtschaftlichen Integrität rächen. So ist es nicht selten der Fall, dass Patienten sich während einer manischen Phase in den finanziellen Ruin navigieren oder den Verlust einer Beziehung die Folge ist.

In extremen Fällen kommt es auch bei Manien zu Wahnvorstellungen. Hier ist der Größenwahn ein häufiges Phänomen. Der affektive Normalzustand wird daher selten als erstrebenswert angesehen, weshalb es oft zu Compliance-Problemen kommt. Im formalen Denkablauf ist eine Ideenflucht typisch (Arolt et al. 2011). Die Fehldiagnoserate bei den bipolaren Störungen wurde von Redlich et al. mit bis zu 75 % angegeben (2014).

Die Schizophrenie, welche als drittes psychisches Leiden in dieser Dissertation untersucht wird, ist wahrscheinlich auch die leidvollste Erkrankung im Bunde. Diese schwerwiegende Krankheit betrifft nur 1-2 % der Bevölkerung in ihrem Leben und führt zu einer Veränderung des Affektes, der Wahrnehmung und des Denkens. Die Grundsymptome reichen von formalen Denkstörungen mit Zerfahrenheit und zusammenhanglosem Denken über Störungen im Affekt mit inadäquater Stimmung bis hin zu Ich-Störungen. Hierbei kommt es zu einer Entkopplung von Denken, Fühlen, Wollen und Handeln. Daher haben die Patienten oft das Gefühl, von außen durch unsichtbare Kräfte beeinflusst zu werden. Des Weiteren kommt es zu Entfremdungserlebnissen. Zusätzliche Symptome sind verschiedene Wahngedanken, Halluzinationen und katatone Erscheinungen (Arolt et al. 2011).

Der deutsche Psychiater Kurt Schneider definierte Symptome ersten und zweiten Ranges, die bei der heutigen Diagnosestellung immer noch zum Einsatz kommen.

Erstrangsymptome sind akustische Halluzinationen von Stimmen, Wahnwahrnehmungen und Ich-Störungen mit dem Gefühl des Gemachten, Gedankenentzug und Gedankenausbreitung. Die Ich-Störungen vermitteln den Betroffenen das Gefühl, die eigenen Gedanken könnten durch andere Personen gesehen und beeinflusst werden.

Symptome zweiten Ranges sind andersartige Halluzinationen, Ratlosigkeit, affektive Beeinträchtigungen und Wahneinfälle (Arolt et al. 2011). Etwa ein Drittel der Patienten erholt sich vollständig, ein weiteres Drittel behält Residuen und Rückfälle und ein letztes Drittel der Erkrankten bleibt beträchtlich eingeschränkt. Auch hier kommt es zu depressiven Verstimmungen. Bei einer Schizophrenie wird die Prävalenz auf ca. 60 % geschätzt; bei einer erstmaligen Psychose sogar auf ca. 80 % (Noto et al. 2015).

1.3 Aktueller Forschungsstand – Ätiologie und Phänomene

„Erst mit der Perspektive aus dritter Person und einem wissenschaftlich-systematischen Zugang (Philosophie, Psychologie, Psychoanalyse, Lerntheorie, etc.) wird psychisches Leiden zum Konstrukt, das sich beschreiben und klassifizieren lässt, für das Theorien über die Ursachen und mögliche Behandlungen entstehen.“ (Kessler 2013, 78).

Dieses von Kessler beschriebene „Konstrukt“ ist im klinischen Alltag unabdingbar. Es wird benötigt, um klinische Erscheinungsbilder zuordnen zu können, um Diagnosen finden und um sie einheitlich dokumentieren zu können. Abzuleiten ist aber auch, dass erst im Anschluss an die Erschaffung diagnostischer Kategorien Theorien über die Ursache dieser Erkrankungen entstehen konnten. Die diagnostischen Kategorien basieren auch laut Loftis et al. nicht auf der jeweiligen Ätiologie und Biologie der Erkrankung. Eine diagnostische Kategorie, wie sie in der DSM definiert ist, wird wahrscheinlich mehrere Entstehungsursachen haben. Dieses würde auch die variierenden Symptomkonstellationen einer definierten Erkrankung erklären (2010). Somit wäre es mit besserem Verständnis der Neurobiologie dieser Erkrankungen möglich, die diagnostischen Klassifikationen im Bezug auf die Ätiologie zu verändern und anzupassen.

Die Einschätzung der multifaktoriellen Ätiologie spiegelt sich auch im allgemein anerkannten Bio-Psycho-Sozialen Modell wieder (Grabe 2013, 82). Demnach verstehen biologische Ansätze eine psychische Krankheit als eine wissenschaftlich messbare Erkrankung des Gehirns. Psychologisch bedingen innere Spannungen und ihre Auswirkungen die Gedanken, Gefühle und das Verhalten von depressiven Patienten und soziologisch entsteht eine psychische Störung durch überwältigende Anforderungen aus der sozialen Umwelt (Rosenbach u. Richter 2013).

Das Modell der multifaktoriellen Entstehung wird von vielen Beobachtungen verschiedener Wissenschaftler gestützt. So haben laut Rosenbach und Richter die Organisation von Arbeit und ihre Anerkennung großen Einfluss auf das Depressionsrisiko. Da belastende Arbeitsverhältnisse öfter bei sozial Benachteiligten auftreten, kann hierdurch ein Stück weit der soziale Gradient erklärt werden. Dieser Gradient bei der Prävalenz von Depressionen zeigt allerdings auch, dass rein biologische und psychologische Erklärungen nicht ausreichen (Rosenbach und Richter 2013). Waller führte an, dass eine dauerhafte Stressbelastung die Entstehung von Depressionen begünstigt und eine Depression wiederum zu einer eingeschränkten Belastbarkeit gegenüber Stress führt (2013). Zudem sind laut Malaykhin et al. auch Misshandlungen in der Kindheit, wie soziale Isolation, Gewalt und Missbrauch, für ein erhöhtes Depressionsrisiko verantwortlich (2010, 341).

Doch nicht nur von außen einwirkende negative und positive Einflüsse und die psychische Resilienz determinieren das Depressionsrisiko einer Person. Ebenso wird das Erkrankungsrisiko von der biologischen Reaktivität und Anpassungsfähigkeit des Organismus bestimmt (Grabe 2013, 83). Grund für die unterschiedliche Widerstandsfähigkeit könnten zum Beispiel unterschiedliche genetische Veranlagungen sein, die differierende Neurotransmittersysteme oder Immunsysteme bedingen (Felger u. Lotrich 2013).

Da eine Imbalance im Neurotransmittersystem oft für die Ursache einer Depression gehalten wird, greifen die meisten Psychopharmaka genau hier an und steigern die Verfügbarkeit von Serotonin und Noradrenalin. Hier sind Trizyklische Antidepressiva (TCA), Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-I), Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) zu nennen. Durch die Erkenntnis der engen Verknüpfung von Erbgut und dessen Veränderungen im Laufe des Lebens (Epigenetik), Immunsystem und Neurotransmittersystem wird das Repertoire an medikamentösen Therapeutika in der Zukunft möglicherweise in ebenjene Richtungen erweitert werden.

Bei der aktuellen pharmakologischen Therapie sind allerdings noch häufig Nebenwirkungen durch die Präparate zu beobachten. Audet und Anisman nannten hier Agitiertheit, sexuelle Dysfunktion und Gewichtszunahme, die Patienten oft zur Unterbrechung ihrer Therapie verleiten (2013, 1). Ein weiterer Nachteil der pharmakologischen Therapie zeigte sich in einer Studie von Blier et al.. Nur bei 50-60 % der Patienten konnte eine signifikante Symptomverbesserung beobachtet werden.

Eine Kombination von zwei verschiedenen Substanzen zeigte hier bessere Ergebnisse, als ein Einzelnes (2010, 281). Oft ist die Genesung jedoch inkomplett und es bestehen Rückfallraten von 50 % über einen Zeitraum von fünf Jahren (Moncrieff u. Kirsch 2005). In einer weiteren Studie zeigte sich, dass solche Patienten, die sich als Resistent gegenüber einer SSRI-Therapie zeigten, ein signifikant erhöhtes Level an pro-inflammatorischen Zytokinen (Interleukin 6 und Tumor-Nekrosefaktor α) aufwiesen (O'Brien et al. 2007, Allison u. Ditor 2014).

Dieses Patientenkollektiv würde sich vermutlich für neue Behandlungsmöglichkeiten eignen, folgerten Felger und Lotrich in ihrer Studie (2013). In diesem Kontext verwiesen Noto et al. und Kim et al. auf in vitro Beobachtungen, bei denen Trizyklische Antidepressiva und SSRI negativen Einfluss auf die proinflammatorische Zytokinproduktion und stimulierenden Einfluss auf das Negativ-immunregulierende IL10 zeigten (Noto et al. 2015, Kim et al. 2007, 1050).

Dennoch hielten Schiepers et al. es ebenso für möglich, dass die reduzierten Zytokine nach antidepressiver pharmakologischer Therapie auch durch die verstärkte induzierte monoaminerge Signalübertragung im Sinne einer „Brain-to-immune communication“ zu erklären seien (2005, 212). Deshalb forderten Loftis et al., dass bei der Diagnose einer Depression auch biologisch messbare Faktoren eine Rolle spielen sollten (2010).

Man sollte sich jedoch stets darüber im Klaren sein, dass es sich bei diesen Patienten immer nur um eine Teilgruppe aller Depressiven handelt. Patienten anderer Ursachen von Depressionen zeigen unter Umständen keine veränderten Zytokinexpressionsmuster. Hier sind beispielsweise die Depressionen infolge einer Schilddrüsenunterfunktion, eines Kokainentzuges, einer vaskulären Depression oder bei hormonellen Umstellungen nach einer Schwangerschaft und in der Menopause zu nennen.

Diese wissenschaftliche Arbeit zielt auf die Möglichkeit der Messung von biologischen Faktoren bei einem definierten Patientenkollektiv ab. Hierdurch ist sicherlich keine direkte Diagnose eines psychiatrischen Leidens möglich, jedoch kann die Messung dieser Merkmale der genaueren Charakterisierung von Patienten mit psychiatrischen Krankheiten dienen und in der Zukunft möglicherweise Therapieentscheidend sein.

Die erste Hypothese lautet somit:

Bei affektiv erkrankten Probanden lässt sich ein verändertes Zytokinprofil in periphervenösem Blut nach Immunstimulation nachweisen.

1.4 Veränderte Zytokinexpression bei affektiven Erkrankungen

Bereits im Jahr 1927 erhielt Julius Wagner-Jauregg für die Entwicklung einer Impftherapie den Nobelpreis für Medizin. Er stimulierte durch Tuberkulose-, Malaria- und Salmonellenimpfstoffe die Typ 1 Immunantwort und konnte hierdurch die progressive Paralyse und die psychiatrische Funktion bei der Neuroleues therapieren (Norbert Müller 2013, Loftis et al. 2010). Der Verdacht der Einflussnahme des Immunsystems auf das zentrale Nervensystem wurde in den 1990'er Jahren von verschiedenen Wissenschaftlern weiterverfolgt. Hier wurde der Fokus schnell auf die Auswirkungen der Entzündungsmediatoren und ihre Wirkung auf die Nervenzellen sowie deren Metabolismus gelegt (Noto et al. 2015, Dantzer et al. 2008).

Eine inzwischen sehr weit verbreitete Theorie über die Entstehung und Aufrechterhaltung affektiver Erkrankungen ist die Vermutung, dass inflammatorische Moleküle des Immunsystems den Neurotransmitterstoffwechsel, aber auch strukturelle Veränderungen im Gehirn verursachen und so zum klinischen Erscheinungsbild einer affektiven Erkrankung beitragen können. Diese Moleküle sind Polypeptide beziehungsweise kleine Proteine mit der Länge von bis zu mehreren Hundert Aminosäuren und werden unter dem Begriff Zytokine zusammengefasst. Zu ihnen gehören Interferone (IFN), Interleukine (IL), Chemokine, Tumornekrosefaktoren (TNF) und koloniestimulierende Faktoren (CSF). Sie werden hauptsächlich von Zellen des Immunsystems (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, NK-Zellen, antigenpräsentierende Zellen), aber auch von anderen Zelltypen gebildet und regulieren immunologische Wechselwirkungen des Körpers auf Infektionen, Entzündungen, Stress und Verletzungen (Skaper et al. 2014, 315, Sudheimer et al. 2014, 1). Wichtige Zytokine, die im Verdacht stehen, bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Depressionen eine Rolle zu spielen, sind IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 p40/p70, IL-15, TNF- α , IFN- α , IFN- γ und G-CSF (Waller 2013, Postal u. Appenzeller 2015, 31, Dantzer et al. 2008, Loftis et al. 2010, Felger u. Lotrich 2013, Rivera-Rivera et al. 2014).

Die Zytokine lassen sich in verschiedene funktionelle Gruppen unterteilen. So gehören IL-1 β , IL-6, IL-12 p70, IFN- γ und TNF- α zur Gruppe der unspezifisch proinflammatorischen Zytokine. Im Gegensatz dazu wirkt IL-10 der entzündlichen Richtung entgegen. Die spezifische Th1-Antwort wird durch IFN- γ , die Th2-Antwort durch IL-4, IL-5 und IL-13 und die Th17-Antwort durch IL-17a vermittelt.

Der Entzündunglevel im Körper wird von multiplen Faktoren beeinflusst. Zum einen wird es von zugrundeliegenden körperlichen Erkrankungen und der genetischen Voraussetzung des Individuums determiniert. Andererseits kann der Lebensstil mit verschiedenen Arten von Ernährung, unterschiedlichem Ausmaß an Bewegung und Rauchen die Höhe der Entzündungsparameter modulieren (Isung et al. 2014, 4).

Der Verdacht, dass Zytokine eine wichtige Mediatorfunktion in der Ätiopathogenese von Depressionen spielen, wird von verschiedenen klinischen Phänomenen gestützt. So zeigen Patienten, die im Rahmen einer Immuntherapie gegen eine chronische Hepatitis oder einige Tumoren mit INF- α therapiert werden, neben grippalen Symptomen, die von der Aktivierung des Immunsystems herrühren, zu einem hohen Prozentsatz auch eine depressive Symptomatik. Die grippale Reaktion wird in der Literatur häufig als „sickness behaviour“ bezeichnet und beinhaltet unter anderem Fieber, verminderten Appetit, Anorexie, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schlafprobleme, Verlust der Libido, eingeschränkte kognitive Fähigkeiten, Verstimmtheit, Freudlosigkeit, Ängstlichkeit und eine depressive Stimmung.

Bei vielen Behandelten reichen die Symptome jedoch bis zum Bild einer Major-Depression und führen dadurch oft zum Abbruch der Therapie (Waller 2013, Audet u. Anisman 2013, 4, Felger u. Lotrich 2013). Der Anteil der betroffenen Patienten variiert abhängig von der Dosierung zwischen 30 % und 50 % (Dantzer et al. 2008). Während die grippalen Symptome im Laufe der Behandlung verschwinden, sistiert die depressive Symptomatik oft erst nach Beendigung der Therapie oder unter antidepressiver Medikation (Schiepers, Olga J G et al. 2005, 208-209). Loftis et al. bezeichneten die „sickness behaviour“ als vorübergehendes Phänomen im Rahmen der Therapie mit immunaktivierenden Zytokinen, während das Bild der Depression eine chronische maladaptive Antwort auf die Immunaktivierung und Stress darstellt (2010).

Die individuelle Reagibilität scheint jedoch sowohl von psychologischen, als auch von physiologischen Voraussetzungen abzuhängen. So zeigen insbesondere die Patienten depressive Symptome und eine verstärkte Hypophysen-Nebennieren-Reaktion nach Interferongabe, die zuvor höhere Werte in einer Depressionsskala absolviert hatten (Dantzer et al. 2008, Audet u. Anisman 2013, 4, Raison u. Miller 2011).

Neben den künstlich herbeigeführten Immunaktivierungen und Zytokinerhöhungen durch exogen zugeführtes Interferon, bei denen vermehrt depressive Symptomatik auftritt, findet sich auch ein erhöhter Anteil an Depressiven unter Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen.

Hier steigert die chronisch vorliegende Aktivierung des Immunsystems die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, welche schließlich veränderte Neurotransmittersysteme und folglich neuropsychiatrische Erkrankungen bewirken (Dantzer et al. 2008, Felger u. Lotrich 2013, Rivera-Rivera et al. 2014).

Ein weiterer Grund für die Zytokinhypothese sind die vielen Studien mit depressiven Patienten, bei denen eine gesteigerte Zytokinexpression gegenüber nicht-Depressiven nachgewiesen werden konnte. So wurden in einer Studie von Kim et al. erhöhte monozytäre proinflammatorische Werte an IL-6 und TNF- α bei Patienten mit einer Major-Depression gegenüber gesunden Probanden nachgewiesen werden (2007). Einen ähnlichen Zusammenhang konnte von Rivera-Rivera et al. mit G-CSF nachgewiesen werden. Es wurden signifikant höhere G-CSF Konzentrationen bei depressiven HIV-infizierten gemessen, als in nicht-depressiven HIV-infizierten Personen (2014). Selbst eine Metaanalyse von Dowlati et al. an 24 inkludierten Studien mit unstimuliertem Blut von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen konnte signifikant erhöhte Spiegel von TNF- α und IL-6 nachweisen (2010). Raison und Miller beschrieben, dass die Entzündungslevel zwar grundsätzlich ähnlich in beiden Gruppen verteilt waren, jedoch etwa ein Drittel der Depressiven deutlich im Zytokinprofil nach oben abwich (2011). Dies würde für die Vermutung eines depressiven Subtyps, der durch außergewöhnliche Entzündungswerte charakterisiert ist, sprechen.

Des Weiteren wurde sogar von einer positiven Korrelation zwischen dem Grad der Ängstlichkeit, der Depression und der kognitiven Einschränkungen und den gemessenen Zytokinspiegeln der betroffenen Patienten berichtet (Schiepers, Olga J G et al. 2005, 207, Kim et al. 2007, 1050, Rivera-Rivera et al. 2014). Die Forschergruppe um Noto beschrieb eine inverse Korrelation zwischen IL-6 und IL-10 mit dem PANSS-Score bei Patienten mit erstmaliger Psychose und folgerte, dass dieser Umstand auf die Negativ-immunregulatorische Wirkung von IL-10 zurück gehe (2015). Eine erhöhte IL-6 Produktion stand bei Kim et al. unabhängig von der Grunderkrankung mit psychotischen Symptomen in Verbindung (2007). Außerdem besteht laut Isung und Kollegen der Verdacht, dass sich IL-6 auf bestimmte Aspekte der Suizidalität auswirkt (2014).

Doch scheinbar spielen erhöhte Zytokine nicht nur bei „sickness behaviour“ und Depressionen eine Rolle, sondern ihre physiologische Balance scheint auch Voraussetzung für normale kognitive Fähigkeiten zu sein (Loftis et al. 2010). So sind sie ebenso für die Hirnentwicklung, die synaptische Plastizität und die Beeinflussung der neuronalen Schaltkreise verantwortlich (2013 Felger und Lotrich, McAfoose u. Baune 2009, 356, Postal u. Appenzeller 2015, 31, Baune et al. 2012, 655, Khairova et al. 2009).

1.5 Veränderte Hirnmorphologie bei affektiven Erkrankungen

Der Hippocampus scheint eine Schlüsselrolle in der Ätiopathogenese von affektiven Erkrankungen zu spielen. Er ist Teil des limbischen Systems und weiterer wichtiger Hirnnetzwerke, in denen auch der präfrontale Cortex, die Amygdala und das anteriore Cingulum eine wichtige Rolle spielen und welche sich bei Depressionen in Dysregulation zu befinden scheinen (Baune et al. 2012). Auch bei Erinnerungsvorgängen und Lernen spielt das limbische System eine fundamentale Rolle (Price u. Drevets 2010, Waller 2013, Khairova et al. 2009, Videbech u. Ravnkilde 2004). Somit wäre das eingeschränkte Erinnerungsvermögen bei depressiven Patienten durch seine funktionelle Beeinträchtigung sehr gut zu erklären. Durch die Modulation des präfrontalen Cortexes gegenüber viszerale Afferenzen aus dem Hypothalamus und dem Hirnstamm sind außerdem autonome und neuroendokrine Dysfunktionen durch Veränderungen im limbischen System nachvollziehbar (Price u. Drevets 2010).

Ferner spielen laut Papez und Mac Lean unter anderem der Hippocampus, die Amygdala, der anteriore cinguläre Cortex (ACC) sowie der anteriore Thalamus entscheidende Rollen in der Emotionsentstehung und Regulation sowie durch ihre Interaktion mit dem Hypothalamus in der Emotionsexpression (Papez 1937, Mac Lean 1949, Pannekoek et al. 2014, Price u. Drevets 2010).

Eine pathologische Untersuchung des Cornu ammonis sowie des restlichen Hippocampus konnte signifikante Dichteanhebungen der Körnerzellen und der pyramidalen Neurone um 30 bis 35 % bei Major Depressionen nachweisen. Auch das Zellvolumen der Pyramidenneuronen und das Neuropil war signifikant vermindert (Stockmeier et al. 2004). Somit wäre das verminderte Volumen als eine Art Atrophie des beschriebenen Nervengewebes anzusehen, bei dem es zu einer Komprimierung der Nervenzellen kommt.

In diesem Kontext gab die Forschergruppe um Malykhin in ihrem Paper jedoch zu beachten, dass der Hippocampus nochmal in unterschiedliche Kompartimente zu unterteilen ist, die nicht gleichermaßen von affektiven Erkrankungen betroffen sind. Hier ist einerseits eine eingeschränkte Neurogenese zu nennen, andererseits aber auch teilweise Apoptose. Dies liege an der sich unterscheidenden strukturellen Organisation im Hippocampus (2010).

Durch die zunehmende Verbreitung und die technische Weiterentwicklung der Magnet-Resonanz-Tomographie entstanden in den vergangenen Jahren zahlreiche hirnmorphologische Studien. Insbesondere bei der Erforschung psychiatrischer Krankheitsursachen nutzten die Forscher den exzellenten Weichteilkontrast sowie die Möglichkeit zu funktionellen Hirnaufnahmen bei der MRT-Bildgebung, um risikoarm und ohne Strahlenbelastung spezifische Hirnareale morphometrisch und funktional auszumessen.

Hierbei wurden insbesondere der Hippocampus – als Teil des limbischen Systems – und seine strukturellen Veränderungen bei affektiven Erkrankungen von verschiedenen Forschergruppen untersucht. In diesem Areal beobachteten Stratmann et al. sowie Arnone et al. ein vermindertes Volumen bei erstmaligen und bei wiederholten depressiven Episoden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Mit zunehmender Anzahl der Episoden beschrieben sie eine Abnahme des Hippocampusvolumens im Sinne einer negativen Korrelation (Stratmann et al. 2014, Arnone et al. 2013). Von einer beidseitigen Hippocampusatrophie bei Depressionen berichtete im Jahre 2010 ebenso die Forschergruppe um Cole (Cole et al. 2010).

In einer Metaanalyse von Videbech und Ravnkilde wurden durchschnittliche Volumenminderungen des Hippocampusvolumens von 8 % auf der linken Seite und 10 % auf der rechten Seite berechnet. Zudem wurde auch hier von einer Korrelation des rechtsseitigen Hippocampusvolumens mit der Anzahl der erlebten depressiven Episoden berichtet (2004). Diese Korrelation konnte jedoch von Stratmann et al. nicht reproduziert und somit untermauert werden (2014). Bei den beobachteten Atrophien scheinen jedoch die unterschiedlichen anatomischen Kompartimente des Hippocampus in verschiedenem Ausmaß betroffen zu sein (Cole et al. 2010). Malykhin et al. beschrieben signifikante Volumenminderungen des Hippocampuschwanzes beidseits und des rechten Hippocampuskopfes (2010).

Eine allgemeine Minderung der grauen Substanz bei Patienten mit einer Depression konnten Grieve et al. nachweisen. Sie ermittelten eine altersadaptierte globale Abnahme um 4,4 % im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen (2013). Dass morphologische Veränderungen bei affektiven Erkrankungen nicht nur auf den Hippocampus beschränkt sind, zeigte auch die Forschergruppe um Stratmann. Sie fanden bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen signifikanten Verlust der grauen Substanz in diversen Hirnregionen. Sie wiesen ihn in der rechten anterioren Insula, dem superioren Gyrus temporalis beidseits, dem linken oberen Gyrus parietalis und dem linken Gyrus parahippocampalis nach (2014).

In einem Gruppenvergleich von psychotischen Depressiven mit gesunden Kontroll-
Probanden konnten Bijanki et al. signifikante Ergebnisse nicht nur im Bezug auf eine
Atrophie des Hippocampus, sondern ebenso des anterioren cingulären Cortex' nachweisen
(2014). Im selben Jahr konnte auch eine Metaanalyse multiple Lokalisationen – auch
Cluster genannt – der Hirnatrophien bei Depressionen im Alter beschreiben. Diese
beinhalteten den rechten Nucleus lentiformis mit Ausbreitung in den Gyrus
parahippocampalis, den Hippocampus und die Amygdala. Linksseitig wurden Reduktionen
im Putamen sowie im rechten Gyrus subcallosus entdeckt (Du et al. 2014).

Allerdings konnte nicht jede Forschergruppe kongruente Ergebnisse im Bezug auf das
Hippocampusvolumen reproduzieren und somit eine einheitliche Pathophysiologie
erklären. Grieve et al. konnten zwar weitreichende Reduktionen der grauen Substanz bei
nicht-geriatrischen depressiven Patienten nachweisen, jedoch nicht im limbischen System.
Daher schlussfolgerten sie, dass das Hippocampusvolumen auch keine Schlüsselrolle bei
dieser Erkrankung spielt (2013). Auch Du et al. fanden abweichende Ergebnisse im
Hinblick auf den anterioren cingulären Cortex und Depressionen bei Erwachsenen im
mittleren Alter. Sie folgern daraus, dass ihr untersuchtes Patientenkollektiv – Depressive
in hohem Alter – eine unterschiedliche Pathophysiologie als Depressionen bei
Erwachsenen im mittleren Alter haben (2014).

Eine weitere mögliche Erklärung für die vielfältigen und teilweise widersprüchlichen
Ergebnisse der MR-Studien sehen die Kollegen um Stratmann in den unterschiedlichen
Einflussfaktoren auf die gemessenen Volumina. Hier ist zum Beispiel das Alter der
Patienten, die Krankheitsdauer, die Anzahl der vergangenen Episoden, die Schwere einer
Depression, die Komorbiditäten, die Medikation und die unterschiedlichen Definitionen
der Hippocampusgrenzen maßgeblich für die berechneten Volumina entscheidend (2014).
Doch nicht nur unipolare Depressionen scheinen einen Einfluss auf die Ausdehnung
bestimmter Hirnareale zu haben. Auch andere psychiatrische Diagnosen wie zum Beispiel
die bipolare Störung haben eine Volumenreduktion in diversen Lokalisationen des
zentralen Nervensystems zur Folge (Redlich et al. 2014).

Die entscheidende Frage im Bezug auf die Volumenminderungen bei psychiatrischen
Krankheiten besteht darin, ob sie eine Folge oder die Ursache der Erkrankungen
darstellen. Als Ursache könnte eine Hippocampusatrophie ein sogenannter Risikofaktor
für die Entstehung einer Depression im späteren Leben darstellen (Stratmann et al. 2014).

Für eine Atrophie als Folge einer Depression sprechen die zahlreichen Zytokinstudien, die sowohl eine zytotoxische Komponente der Zytokine als auch einen Einfluss auf die synaptische Plastizität und damit auch auf das Volumen des Nervengewebes beschrieben (z. B. Baune et al. 2012, Arnone et al. 2013). Einen möglichen Mittelweg, bei dem das Volumen eine sogenannte Mediatorfunktion in der Ätiopathogenese der Depressionen spielen würde, wurde ebenfalls diskutiert. Hier könnte zum Beispiel ein Missbrauch im frühen Lebensalter verbunden mit einer genetischen Vulnerabilität zur Induktion von Hippocampusveränderungen und somit zu einem gesteigerten Risiko für Depressionen im späteren Leben führen (Rao et al. 2010).

Diese These wird durch die Ergebnisse von Malykhin et al. unterstützt, die körperlichen Missbrauch mit verminderten Volumina des Hippocampusschwanzes korrelieren konnten (Malykhin et al. 2010, 339). Fest steht, dass sichtbare Phänomene im MR-Bild bei affektiven Erkrankungen auf eine sehr enge Interaktion des Krankheitsgeschehens mit der Struktur des Hirns hindeuten. Eine detektierbare Veränderung beruht nicht auf einem singulären Ereignis, sondern einem Prozess mit multiplen Veränderungen des Nervengewebes, bei dem die Zelldichte, die Zellgröße, die Myelinisierung und Vaskularisierung von Bedeutung sind. All diese Veränderungen bewirken im Vergleich zum Normalgewebe andere Relaxationszeiten und somit andere Voxelintensitäten im generierten MR-Bild (Stratmann et al. 2014).

Eines der Ziele der hirnmorphologischen Studien könnte eines Tages die sichere Diagnose und Differenzierung von psychiatrischen Erkrankungen aufgrund von unterschiedlichen Veränderungen im MR-Bild sein. Diesem sehr fortschrittlichen Ziel hat sich die Forschergruppe um Redlich im Jahre 2014 bereits angenähert, indem sie einen selbstlernenden Algorithmus entwickelten, der mit einer Genauigkeit von ca. 70 % zwischen Depressionen und bipolaren Störungen bei erkrankten Patienten differenzieren konnte (Redlich et al. 2014).

An diese Resultate soll diese Dissertation anknüpfen und folgende zweite Hypothese bestätigen:

Bei affektiv erkrankten Probanden lassen sich durch das Neuroimaging morphologische Veränderungen nachweisen.

Diese Dissertation soll einen weiteren Baustein in der Erforschung der oben genannten messbaren Parameter – Hirnmorphologie und Zytokinveränderungen – bei affektiven Erkrankungen darstellen.

Durch eine Assoziation dieser Messgrößen mit unterschiedlichen Ausprägungen der affektiven Erkrankungen reiht sie sich in eine sehr begrenzte Anzahl an vergleichbaren Studien ein. Hier ist beispielsweise die Studie von Gongavatana et al. zu benennen, bei der Hippocampusverkleinerungen mit höheren IL 6-Leveln bei HIV-infizierten Patienten beschrieben wurden (2014). Andererseits konnten auch schon IL-6- und TNF- α -Erhöhungen mit erhöhten Cortisolspiegeln und Hippocampusverkleinerungen assoziiert werden (Sudheimer et al. 2014).

Hieraus leitet sich die dritte Hypothese dieser Dissertation ab:

Veränderte Zytokine und die Hirnmorphologie stehen in einem assoziativen Zusammenhang.

Die formulierten Hypothesen eröffnen folgende Forschungsfragen, die durch diese Arbeit beantwortet werden sollen:

Zur ersten Hypothese:

- Welche Mittelwertsdifferenzen der Zytokinkonzentrationen lassen sich mittels Durchflusszytometrie zwischen den verschiedenen Diagnosegruppierungen berechnen?
- Zwischen welchen Gruppierungen und bei welchen Zytokinen bestehen die größten Unterschiede?
- Sind die Differenzen statistisch signifikant? Gibt es signifikante alters- und geschlechtsabhängige Einflüsse auf die Zytokinexpression?
- Steigen oder sinken die Zytokine im höheren Alter?
- Exprimieren Frauen oder Männer höhere Zytokinkonzentrationen?

Zur zweiten Hypothese:

- Welche Mittelwertsdifferenzen der Volumina können zwischen den Diagnosegruppen berechnet werden?
- Zwischen welchen Gruppen und bei welchen Arealen bestehen die größten Unterschiede?
- Sind signifikante Differenzen zu berechnen?
- Gibt es signifikante alters- und geschlechtsabhängige Einflüsse auf die Zielvolumina?
- Lassen sich bei jüngeren oder älteren Probanden größere Zielvolumina berechnen?
- Lassen sich bei Frauen oder Männer größere Zielvolumina berechnen?

Zur dritten Hypothese:

- Lassen sich statistisch signifikante Assoziationen zwischen Zytokinkonzentrationen und Zielvolumina bei den Unterschiedlichen Diagnosegruppen berechnen?
- Ist dies nur bei einem Geschlecht oder einer bestimmten Altersgruppe möglich?
- In welche Richtung bestehen Assoziationen?

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Probanden und Patienten, die in dieser Dissertation untersucht werden, erfolgte zentral im *Teilprojekt 1* der *Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Studie* (MACS). Durch das positive Ethikvotum der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg, welche gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use 1997) arbeitet, wurde die ethische Unbedenklichkeit der Studie bestätigt. Die MACS erfüllt somit alle Anforderungen der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013), durch welche die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Studienteilnehmer geschützt und sichergestellt werden sollen.

Zur Teilnahme an der MACS werden Patienten und Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die an einer Depression, einer bipolaren Störung, einer schizoaffektiven Störung oder einer Schizophrenie erkrankt sind oder waren, ebenso wie gesunde Probanden, aufgerufen. Ausschlusskriterien stellen neurologische Vorerkrankungen wie Epilepsie oder ein Zustand nach Hirninsult dar. Des Weiteren können Personen mit metallischen Fremdkörpern im Körper aufgrund der resultierenden magnetresonanztomographischen Interferenzen nicht an der Studie partizipieren. Die gesunden Probanden dürfen keine sonstigen psychiatrischen Vorerkrankungen, wie Alkohol- und Drogenabhängigkeiten vorweisen.

Bei der Aufnahme in die Studie werden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ausbildungsstand, aktuelle und vergangene Diagnosen, die Familienanamnese, Allergien, Medikamente und die Raucheranamnese erfasst. Außerdem unterziehen sich die Teilnehmer einer magnetresonanztomographischen Untersuchung ihres Gehirns, mehreren psychologischen Fragebögen und spenden verschiedene Biomaterialien in Form von Haar, Speichel, Urin und Blutproben. Aus Letztgenannten können nach Stimulation durch LPS und anti-CD3/CD28-Antikörpern mit Hilfe eines durchflusszytometrischen Messverfahrens (CBA) die ausgeschütteten Zytokine quantifiziert werden.

Von der in der MACS angestrebten Gesamtteilnehmerzahl von 2500 Personen wurden im Rahmen dieser Dissertation die ersten 609 Teilnehmer ausgewertet.

2.2 Probengewinnung und Stimulation

Während der Probengewinnung der MACS wird den Studienteilnehmern unter anderem venöses Lithium-Heparin Blut entnommen. Hiervon wird von jedem Probanden je 1 ml mit 2 ml der entsprechenden Stimulans-Medium-Lösung versetzt. Dies bedeutet, dass durch die durchgeführte Messung nicht die aktuellen Zytokinkonzentrationen der Teilnehmer gemessen werden, sondern, dass stimulierte Proben Rückschlüsse auf die allgemeine Ausrichtung und die inflammatorische Kapazität des jeweiligen Immunsystems zulassen.

Für die Stimulation wird zum einen Lipopolysaccharid aus *Salmonella typhimurium* (LPS) genutzt, die nach Bindung an Toll-Like-Rezeptor 4 verschiedener Immunzellen zur Ausschüttung von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin 1 (IL1) und Interleukin 6 (IL6) führen.

Zum anderen findet ein antiCD3/CD28-Antikörper Verwendung, der zu einer spezifischen Aktivierung der T-Lymphozyten mit einer Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Interferon- γ (INF- γ) und verschiedenen Interleukinen führt. Das Expressionsmuster der Zytokine ist für jede T-Zell-Gruppe spezifisch und lenkt das Immunsystem in eine entsprechende humorale oder zelluläre Immunabwehr. Nach 24 stündiger Inkubation bei 37 C° werden die Überstände abpipettiert und bei -20 C° tiefgefroren.

2.3 Das Cytometric Bead Array System (CBA)

Mit Hilfe eines durchflusszytometrischen Messverfahrens ist es möglich, aus nur sehr geringem Probenmaterial die Konzentrationen von mehreren Proteinen gleichzeitig zu Bestimmen. Es bietet daher viele Vorteile gegenüber der herkömmlichen ELISA-Methode (Bomert et al. 2011, 1).

Zur Quantifizierung wird das *BD Accuri™ C6 Flow Cytometer* der Firma Becton Dickinson verwendet. Es besteht aus einem Messgerät mit Plattenhaltesystem für 96-well-Platten, einer Ansaugkanüle zur Aufnahme der Probe und Erzeugung eines fokussierenden Hüllstroms, Lasern zur Anregung gebundener fluoreszierender Farbstoffe und Filtern mit Detektoren, die die verschiedenen emittierten Lichtwellenlängen und Intensitäten registrieren. Das Messgerät wird durch einen Desktopcomputer mitsamt firmeneigener Software komplettiert, wodurch die detektierten optischen Signale verarbeitet, gespeichert und in verschiedene Formate exportiert werden können.

Bei diesem Messprinzip binden die zu bestimmenden Zytokine an spezifische Antikörper auf unterschiedlich fluoreszierenden Microsphären, die einen Durchmesser von etwa 7,5 µm besitzen und als Beads (*Capture-Beads*) bezeichnet werden. Somit bindet jeder zu messende Analyt an eine eigene Bead-Population. Im Anschluss wird ein zweiter Antikörper (*Detection-Antibody*) hinzugegeben, der mit dem Fluoreszenzfarbstoff Phycoerythrin (PE) gekoppelt ist und ebenfalls an die Zytokine bindet.

Anschließend werden die Beads durch die Ansaugkanüle angesaugt, zentriert und dem CBA zugeführt. Nach der Anregung durch die eingebauten Laser mit unterschiedlichen Wellenlängen emittieren sowohl die Beads als auch die Detection-Antibodies ein spezifisches Lichtspektrum. Die Intensität des von PE emittierten Lichtes ist proportional zur am Bead gebundenen Zytokinmenge und lässt somit, im Bezug auf eine vorgefertigte Standardreihe, Rückschlüsse auf die Zytokinkonzentration im Ausgangsmaterial zu. Durch die Zuordnung der Zytokine zu den unterschiedlichen Bead-Arten können mehrere Eiweiße in einer Messprozedur bestimmt werden.

2.4 Ablauf der Zytokinbestimmung

Die Zytokinbestimmung erfolgte nach einer in der Biobank CBBMR etablierten Standard Operation Procedure (SOP) wie bereits von Bomert (2011) beschrieben. Für die Zytokinbestimmung wird das *BD™ CBA Human Soluble Protein Master Buffer Kit*, sowie die *BD™ Human Flex Sets* der zu messenden Zytokine (Il-1β, Il-4, Il-5, Il-6, Il-10, Il-12p70, Il-13, Il-17A, TNF-α, IFN-γ) verwendet. In den Flex Sets der einzelnen Zytokine befinden sich ein Capture-Bead, ein Detection-Antibody und lyophilisierter Standard.

Zu Beginn werden die tiefgefrorenen Proben bei 21 C° Raumtemperatur aufgetaut. Da mit zwei verschiedenen Stimulanzen gearbeitet wird, existieren auch immer zwei Proben für jeden Probanden. Um jedoch einheitlich zu arbeiten, wird bei jeder Messprozedur stets eine Stimulationsart bestimmt.

Während des Auftauvorgangs kann bereits die Standard-Reihe angefertigt werden, indem die zehn lyophilisierten Standard-Pellets gepoolt in einem Reagenzröhrchen mit 1 ml Assay Diluent rekonstituiert werden. Nach der 15-minütigen Reaktionszeit ergibt sich eine Ausgangskonzentration von 10000 pg/ml, die in einer Verdünnungsreihe 12 mal 1:2 mit Assay Diluent verdünnt wird. Diese Verdünnungsreihe wird im Anschluss auf eine 96-well U-Bottom-Platte übertragen (jeweils 50 µl) und durch 50 µl reines Medium als Leerwert in der 13. Kavität ergänzt.

Im Folgenden kann der erste Antikörper (pro Zytokin jeweils 100 µl Capture-Bead) gepoolt werden und durch das Assay Diluent auf 4 ml in einem Reagenzröhrchen verdünnt werden. Für eine 96-well-Platte ergibt sich somit durch etwas Pipettierverlust ca. 40 µl pro Well. Da durch die Standard-Reihe bereits 13 Wells belegt sind, stehen für die Probenmessung nun noch 83 Wells zur Verfügung, die im Folgenden mit jeweils 50 µl Probenmaterial befüllt werden.

Zusammenfassend befinden sich in jeder Kavität 90 µl, bestehend aus 40 µl Capture-Antibody in jeder Kavität sowie 50 µl Standard in Feld 1-13 und 50 µl der jeweiligen Probe in Feld 14-96. Die Messplatte wird in diesem Zustand für 5 min auf einer Schüttelplatte bei 500 rpm durchmischt und im Anschluss für 1 Stunde unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur inkubiert.

Danach wird analog zum oben beschriebenen Ablauf des Capture-Antibodys mit der Vorbereitung und Verteilung des Detection-Antibodys verfahren. Die Platte, mit nun 130 µl in jeder Kavität, wird dann 5 min auf der Schüttelplatte bei 500 rpm vermischt und für 2 Stunden unter Lichtausschluss bei Raumtemperatur inkubiert.

Zum Abschluss folgt noch ein zweimaliger Waschvorgang. Hierzu wird die Platte mit 1200 rpm für 5 min zentrifugiert, damit sich die Antikörper-Zytokin-Komplexe am Boden anheften. Danach kann man die Überstände abkippen, ohne die Antikörper-Zytokin-Komplexe zu verlieren. Im Folgenden werden die Wells erneut mit 200 µl Assay Diluent wiederaufgefüllt, für 5 min auf der Schüttelplatte verquirlt und zentrifugiert. Nach erneutem Abgießen der Überstände wird abschließend mit 180 µl Assay Diluent wiederaufgefüllt und die am Boden angehefteten Antikörper-Zytokin-Komplexe durch fünfmaliges Ansaugen mit der Pipette gelöst. Nun ist die Messplatte bereit, um vom *BD Accuri™ C6 Flow Cytometer* analysiert zu werden.

Bei der Messprozedur der mit LPS stimulierten Proben sind IL6 und TNF-α als 2-Plex und die übrigen Zytokine als 8-Plex Variante zu messen, um aufgrund der erwarteten hohen Messwerte eine selektive 1:10 Verdünnung bei IL6 und TNF-α durchführen zu können.

2.5 Neuroimaging durch ein 3-Tesla-MRT

Die Generierung der hirnmorphologischen Daten erfolgt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Marburg im Rahmen der MACS. Diese Daten wurden mir als Doktorand der MACS von Professor Dr. Axel Krug, zur Erweiterung zu den von mir erhobenen Zytokindaten, für meine Dissertation zur Verfügung gestellt.

Für die Bilderzeugung der Hirndaten wird der Magnetresonanztomograph *MAGNETOM Trio* der Firma *Siemens*, welcher Messungen mit einer Feldstärke von 3 Tesla durchführen kann, verwendet. Die Pulssequenz beinhaltet eine Repetitionszeit (engl. repetition time, TR) von 1900 ms, eine Echozeit (engl. echo time, TE) von 2,26 ms und eine Inversionszeit (engl. inversion time, TI) von 900 ms. Der Anregungswinkel (engl. flip angle) beträgt 9 Grad. Insgesamt wird eine Auflösung mit einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm erreicht. Hiermit könnten die gemessenen Bilddaten in einer T1-Wichtung ausgewertet werden.

Zur Extraktion der spezifischen Volumina der einzelnen Zielstrukturen wird das Softwarepaket *FreeSurfer* vom Laboratory for Computational Neuroimaging in Massachusetts verwendet. Durch dieses Programm ist es möglich, strukturelle und funktionelle hirnmorphologische Daten für Querschnitts- und Longitudinalstudien zu analysieren und zu visualisieren. Es registriert automatisiert die verschiedenen Zielvolumina, indem es die einzelnen Voxel der Wahrscheinlichkeit nach den anatomischen Regionen zuordnet (Gongvatana et al. 2014, 742). Diese können dadurch extrahiert und in andere Formate exportiert werden. Auf diese Weise können Messdaten für beidseitige Hippocampusregionen, die Seitenventrikel, die Amygdalae, den Thalamus, den Nucleus caudatus, das Putamen, den Globus pallidus und den Nucleus accumbens bestimmt werden. Die ermittelten Volumina sind Individualwerte und müssen anschließend im Bezug auf das gesamte Hirnvolumen korrigiert werden.

Patienten mit hirnmorphologischen Anomalien (Hydrozephalus, Z. n. Hirninfarkt, Raumforderungen, etc.) werden nicht mit in die Auswertung einbezogen. Ebenso werden Daten mit einer unzureichenden Bildqualität, beispielsweise durch Bewegungen während der Messungen, nicht mit ausgewertet.

2.6 Statistische Methoden

Für die Datenverarbeitung und Auswertung werden die Datensätze der Studienteilnehmer mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics der Version 22 von der Firma IBM® analysiert. Hierdurch können die vom *BD Accuri™ C6 Flow Cytometer* in Form von Excel-Tabellen ausgegebenen Zytokinwerte sowie die zur Verfügung gestellten Volumina problemlos importiert werden.

Folgende statistische Tests und Formeln finden in der statistischen Auswertung dieser Dissertation Verwendung:

Deskriptive Datenanalyse

Das arithmetische Mittel gleicht dem mathematischen Durchschnitt und stellt eines der wichtigsten Lagemaße der zentralen Tendenz dar (Schwarz et al. 2016):

$$\vec{x}_{arith} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Die Standardabweichung stellt einen wichtigen Streuungsparameter dar und beschreibt mathematisch die Wurzel der Varianz einer Stichprobe, wobei die Varianz die gemittelten quadrierten Abstände zum Mittelwert darstellt (Schwarz et al. 2016):

Standardabweichung:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \vec{x})^2}{n-1}}$$

Varianz:

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \vec{x})^2}{n-1}$$

Vortests

Als Vortests erfolgten die Berechnungen des KS (Kolmogorov-Smirnov)-Anpassungstests sowie des Shapiro-Wilk Tests zur Prüfung auf Normalverteilung.

Der KS-Test gehört zu den nicht-parametrischen Testverfahren und benötigt keine Voraussetzungen der Merkmalsverteilung. Mit Hilfe der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors kann auf Normalverteilung getestet werden. In der Teststatistik wird die größte Abweichung der empirischen Dichte des Merkmals von einer Referenzverteilung berechnet. Hierfür werden der Mittelwert sowie die Standardabweichung der untersuchten Verteilung zu Grunde gelegt. Weicht dieser Wert von dem Quantil der Referenzstatistik nach oben ab, liegt die Wahrscheinlichkeit unter 5 % und die H_0 -Hypothese mit der Annahme einer Normalverteilung muss verworfen werden (Duller 2008).

$$d_n = ||F_n - F_0|| = \sup_x |F_n(x) - F_0(x)|$$

sup= supremum

Der Shapiro-Wilk Test ist auf die Normalverteilung geeicht und eignet sich auch für einen geringeren Stichprobenumfang (<100). Voraussetzungen sind voneinander unabhängige Beobachtungen, ein Stichprobenumfang von > 3 und < 5000 sowie ein metrisches Skalenniveau der Zufallsvariablen. Die Statistik entspricht dem Quotienten der erwarteten normalverteilten Varianz mit der untersuchten Varianz in der Stichprobe. Auch hier wird die H_0 -Hypothese bei einer Wahrscheinlichkeit unterhalb des Signifikanzniveaus von unter 5 % verworfen. Da der Shapiro-Wilk Test eine höhere Teststärke besitzt, wird dieser im Zweifelsfall bevorzugt (Shapiro u. Wilk 1965).

$$W = \frac{b^2}{(n-1)\sigma^2}$$

σ^2 = Varianz der Stichprobe

b^2 = Varianz-Schätzer einer normalverteilten Stichprobe

Proportionen

Der Binominaltest gehört zu der Gruppe der nicht-parametrischen Test und benötigt als Voraussetzung eine dichotome Variable. Mit seiner Berechnung ist es möglich, die Häufigkeitsverteilung der Variable mit einer vermuteten Häufigkeit zu vergleichen. Dabei kann die erwartete Häufigkeit beliebige Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Es kann berechnet werden, ob eine bestimmte Häufigkeitsverteilung signifikant von der vermuteten Häufigkeit abweicht (Schwarz et al. 2016c).

$$B(k|p, n) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$$

p = Trefferwahrscheinlichkeit = $0 \leq p \leq 1$;

n = Anzahl der Versuche = $1, 2, \dots, n$

k = Erfolge = $1, 2, \dots, n$

$$\sum_{k=0}^n \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k} = (p + (1-p))^n = 1$$

Zentrale Tendenzen

Zum Vergleich der Mittelwerte zwischen zwei Gruppen lässt sich der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Rangsummentest) verwenden. Er zeichnet sich durch seine geringen Anforderungen an die zu untersuchenden Variablen aus. Es wird keine Normalverteilung benötigt, sondern lediglich ein ordinalskaliertes Skalenniveau der Daten. In dem Test wird nicht mit den eigentlichen Messparametern gerechnet, sondern den Werten werden je nach Größe aufsteigende Ränge vergeben. Nach z-Standardisierung und Vergleich mit der Standardnormalverteilung kann auf Signifikanz getestet werden (Schwarz et al. 2016f).

$$U = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1 + 1)}{2} - R_1$$

n_1 = Stichprobengröße der Gruppe mit größerer Rangsumme

n_2 = Stichprobengröße der Gruppe mit kleinerer Rangsumme

R_1 = Größere Rangsumme

z-Standardisierung:

$$z = \frac{U - \mu_U}{\sigma_U}$$

μ_U = Mittelwert der U-Verteilung

σ_U = Standardabweichung des U-Wertes

Mit Hilfe der mehrfaktoriellen Varianzanalyse lassen sich Mittelwertunterschiede zwischen mehreren unabhängigen Stichproben berechnen, die durch multiple Variablen definiert werden. Voraussetzungen für die ANOVA sind eine normalverteilte Variable sowie ein mindestens intervallskaliertes Skalenniveau. Ab 25 Probanden in jeder Gruppe ist eine Normalverteilung jedoch nicht zwingend notwendig. Es wird zwischen kategorialen unabhängigen Variablen, welche die verschiedenen Gruppen definieren und der abhängigen Variable unterschieden. Es wird die Gesamtquadratsumme gebildet indem die einzelnen Abweichungen vom Gesamtmittelwert quadriert und summiert werden. Zum einen wird diese Gesamtquadratsumme in die Quadratsumme zerlegt, die die Unterschiede zwischen den Gruppen beschreibt. Zum anderen in die Quadratsumme der Unterschiede innerhalb der Gruppen. Bei der mehrfaktoriellen Varianzanalyse werden die Varianzen innerhalb der Gruppe noch weiter in Varianzen der einzelnen Faktoren und in Varianzen der Faktoreninteraktionen aufgegliedert.

Sobald die Variation der Gruppenzugehörigkeit, bzw. der Faktoreninteraktionen den kritischen Wert des vorgegebenen Signifikanzniveaus überschreiten, sind die Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen als signifikant zu beurteilen (Schwarz et al. 2016d).

$$SS_{total} = SS_{zwischen} + SS_{innerhalb}$$

$$SS_{zwischen} = SS_A + SS_B + SS_{A \times B}$$

$$SS_{total} = (SS_A + SS_B + SS_{A \times B}) + SS_{innerhalb}$$

$$MS_{zwischen} = \frac{SS_{zwischen}}{df_{zwischen}}$$

$$df_{zwischen} = G - 1$$

$$MS_A = \frac{SS_A}{df_A}$$

$$df_A = G_A - 1$$

$$MS_B = \frac{SS_B}{df_B}$$

$$df_B = G_B - 1$$

$$MS_{A \times B} = \frac{SS_{A \times B}}{df_{A \times B}}$$

$$df_{A \times B} = (G_A - 1) \times (G_B - 1)$$

$$MS_{innerhalb} = \frac{SS_{innerhalb}}{df_{innerhalb}}$$

$$df_{innerhalb} = K_{total} - G$$

K_{total} = Gesamte Stichprobengröße

G = Anzahl der Faktorstufen (Gruppendifinierende Variablen)

$$F_{Modell} = \frac{MS_{zwischen}}{MS_{innerhalb}}$$

$$F_A = \frac{MS_A}{MS_{innerhalb}}$$

$$F_B = \frac{MS_B}{MS_{innerhalb}}$$

$$F_{A \times B} = \frac{MS_{A \times B}}{MS_{innerhalb}}$$

$$\eta_p^2 = \frac{SS_{Faktor}}{SS_{Faktor} + SS_{Innerhalb}}$$

Das nichtparametrische Äquivalent der mehrfaktoriellen Varianzanalyse stellt der Kruskal-Wallis-Test dar. Der Vorteil dieses Tests liegt darin, dass keine Voraussetzungen an die Verteilung der Variablen gestellt werden. Es können auch kleinere Stichproben untersucht werden. Die Daten müssen lediglich ordinalskaliert sein, da den Werten für die Berechnung ein Rang zugeordnet wird. Mit Hilfe dieser Ränge und den ermittelten Rangsummen kann die Frage beantwortet werden, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen verschiedenen Gruppen signifikant voneinander unterscheiden (Schwarz et al. 2016a).

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

$$df = k - 1$$

R_i = Rangsumme für jede Gruppe

n = Gesamtstichprobengröße

n_i = Stichprobengröße der einzelnen Gruppe

k = Anzahl der Gruppen

Zusammenhänge

Die Rangkorrelation nach Spearman wird zur Untersuchung eines ungerichteten linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen berechnet. Für diesen nichtparametrischen Test müssen die Variablen mindestens ordinalskaliert sein. Der berechnete Parameter lässt keine Kausalzusammenhänge, sondern lediglich einen ungerichteten Zusammenhang erkennen. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei -1 besteht ein negativer, bei 0 kein und bei +1 ein positiver Zusammenhang (Schwarz et al. 2016e).

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n (r_i - s_i)^2}{n^3 - n}$$

r_i = Rangplatz des Patienten innerhalb der Variable X

s_i = Rangplatz des Patienten innerhalb der Variable Y

n = Anzahl der Teilnehmer

Mit Hilfe der logistischen Regression lässt sich der Einfluss von mehreren unabhängigen Variablen auf eine binäre abhängige Variable berechnen. Neben einer dichotomen, abhängigen Variable sind ein metrisches Skalenniveau und eine nur niedrige Korrelation zwischen den unabhängigen Variablen weitere Voraussetzungen. Die logistische Funktion kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, sodass die Wahrscheinlichkeit für den Wert 1 oder 0 bei der abhängigen Variable berechnet werden kann. Ein Wert gegen 0 besagt, dass die Wahrscheinlichkeit für $f(y=1)$ sehr gering ausfällt und umgekehrt. In die logistische Regressionsfunktion wird dann ein lineares Regressionsmodell eingefügt und das Modell wird daraufhin maximiert, dass die unabhängigen Variablen die abhängigen Variablen möglichst genau voraussagen (Schwarz et al. 2016b).

$$P(y=1) = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$P(y=1)$ = Wahrscheinlichkeit für $y=1$

e = Eulersche Zahl

z = Logit (lineares Regressionsmodell der unabhängigen Variablen)

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon$$

β_k = Regressionskoeffizienten

x_k = unabhängige Variablen

ε = Fehlerwert

$$Wald = \frac{\beta_k}{SE_{\beta_k}}$$

SE_{β_k} = Standardfehler von β_k

$$R_N^2 = \frac{R_{CS}^2}{1 - e^{\left(\frac{2}{n} \times LL(\text{Basismodell})\right)}} = \text{R-Quadrat nach Nagelkerke zur Abschätzung der Passung}$$

zwischen Modell und Daten. R_N^2 nimmt Werte zwischen 0 und 1 an, wobei 1 eine optimale Anpassung bedeutet.

Effektstärke

Die Parameter nach Cohen (1992) lassen Rückschlüsse auf die Effektstärke einiger statistischer Tests zu:

$$f = \sqrt{\frac{\eta_p^2}{1 - \eta_p^2}} \text{ oder } f = \sqrt{\frac{R^2}{1 - R^2}}$$

η_p^2 = partielles Eta-Quadrat

R^2 = R-Quadrat

$f \geq 0,10$ (schwacher Effekt)

$f \geq 0,25$ (mittlerer Effekt)

$f \geq 0,40$ (starker Effekt)

$$r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right| = \text{Korrelationskoeffizient}$$

z = z-Wert der SPSS-Ausgabe

n = Stichprobengröße

$r \geq 0,10$ (schwacher Effekt)

$r \geq 0,30$ (mittlerer Effekt)

$r \geq 0,50$ (starker Effekt)

3 Ergebnisse

3.1 Ausschluss und Vorbereitung zur Datenanalyse

Von den insgesamt 609 Teilnehmern mit den dazugehörigen Datensätzen musste im Rahmen der Vorbereitung zur Datenanalyse ein erheblicher Teil ausgeschlossen werden. Zunächst konnten die ersten 82 Datensätze aufgrund von mangelhafter Zytokin-Probenqualität nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Bei diesen Proben erfolgte ein zweimaliges Auftauen, weshalb nicht mehr von validen Konzentrationen ausgegangen werden kann. Ferner erfolgte ein Ausschluss von Probanden mit Leukozytenwerten außerhalb des Normbereichs von $3,5-10,5 \times \frac{10^3}{\mu l} \pm 10 \%$ und dem von Allergikern, deren IL4, IL5 und IL13 Werte über 4 pg/ml lagen. Um immunologische Begleitreaktionen auszuschließen, wurden Teilnehmer mit folgenden Erkrankungen mit in die Auswertung einbezogen: allergisches Asthma, COPD, Morbus Bechterew, Diabetes Mellitus Typ 1, Borreliose, rheumatische Erkrankungen, Neurodermitis, Zöliakie, Colitis ulcerosa, Lymphknotensarkoidose.

Letztlich lagen bei den LPS-stimulierten Proben 378 und bei den anti-CD3/CD28-stimulierten Proben 269 vollständige Datensätze vor. Bei der gewählten Stichprobengröße kann immer noch von einer ausreichenden Anzahl an Personen in jeder zu untersuchenden Subgruppe ausgegangen werden, sodass statistisch signifikante Ergebnisse angestrebt werden können.

Im Anschluss mussten die Cutoff-Werte der gemessenen Zytokinlevel festgelegt werden. Im Sinne des LOQ (Limit of quantification), der kleinsten quantifizierbaren Menge, wurde als unterer Cutoff-Wert $5 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ festgelegt. Alle Werte unterhalb von $5 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ wurden als 0 gewertet. Der obere Grenzwert liegt bei $10.000 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$, sodass alle darüber liegenden Werte als $10.000 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ gewertet wurden. Bei IL6 und TNF- α liegt der obere Cutoff-Wert bei $100.000 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$, da hier vor der Messung eine 1:10 Verdünnung stattgefunden hat, weshalb die in der Statistik auftauchenden Werte jetzt 10x höher ausfallen dürfen. Oberhalb wurde auch hier mit dem oberen Cutoff-Wert $100.000 \frac{\text{pg}}{\text{ml}}$ gerechnet.

Da bei der Abnahme der Blutproben eine 1:2 Verdünnung mit 1 ml Lithium-Heparin-Blut und 2 ml Stimulans erfolgte, liegen die realen Zytokinspiegel 3x höher. Dieser Faktor ist für die Berechnung der exakten Werte mit einzubeziehen. Ferner wurden die gemessenen Zytokinspiegel auf die jeweilige Leukozytenanzahl bezogen, sodass die Werte die Einheit $\frac{\text{pg}}{10^6 \text{ Leukozyten}}$ besitzen.

Um einzelne fehlende Zielvolumina auszugleichen und die hierdurch erzeugte Verzerrung zu verringern, wurde an den fehlenden Positionen der jeweilige Mittelwert der Zielregion eingesetzt. Auch die Volumina wurden in Verhältnis zu dem Intracerebrallvolumen (ICV) gesetzt, sodass die jeweiligen Zielvolumina stets auf das individuelle Hirnvolumen angepasst sind.

Im Anschluss erfolgte via IBM SPSS 22 die visuelle Klassierung der Zytokinspiegel und der Volumina in vier Kategorien, sodass sich immer ca. 25 % aller Werte in einer Kategorie befinden.

1. Quartil = Niedrige Zytokine/Volumina (bis 25. Perzentil)
2. Quartil = Leicht erhöhte Zytokine/Volumina (25.-50. Perzentil)
3. Quartil = Moderat erhöhte Zytokine/Volumina (50.-75. Perzentil)
4. Quartil = Hohe Zytokine/Volumina (ab 75. Perzentil)

Im Folgenden wurden zwei Vortests durchgeführt, um die berechneten Zytokin- und Volumendaten auf Normalverteilung zu prüfen. Hierbei handelt es sich um den Kolmogorow-Smirnow-Test und den Shapiro-Wilk-Test (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3). Bei beiden Tests beschreibt die H0-Hypothese eine Normalverteilung.

Tabelle 1: Tests auf Normalverteilung der LPS-Zytokine^a

	Kolmogorow-Smirnow ^b			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
IL10_norm	,117	378	,000	,922	378	,000
IL17a_norm	,222	378	,000	,773	378	,000
IFN_norm	,129	378	,000	,882	378	,000
TNF_norm	,136	378	,000	,854	378	,000
IL1_norm	,088	378	,000	,949	378	,000
IL4_norm	,533	378	,000	,163	378	,000
IL6_norm	,091	378	,000	,957	378	,000
IL12p70_norm	,245	378	,000	,618	378	,000
IL13_norm	,524	378	,000	,045	378	,000

a. IL5_norm ist konstant. Es wurde übergangen.

b. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 2: Tests auf Normalverteilung der anti-CD3/CD28-Zytokine^a

	Kolmogorow-Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
IL5_norm	,533	269	,000	,097	269	,000
IL10_norm	,223	269	,000	,709	269	,000
IL17a_norm	,285	269	,000	,579	269	,000
IFNy_norm	,307	269	,000	,506	269	,000
TNFa_norm	,337	269	,000	,397	269	,000
IL1b_norm	,425	269	,000	,244	269	,000
IL4_norm	,459	269	,000	,384	269	,000
IL6_norm	,389	269	,000	,372	269	,000
IL12p70_norm	,524	269	,000	,170	269	,000
IL13_norm	,439	269	,000	,600	269	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 3: Tests auf Normalverteilung der Zielvolumina^a

	Kolmogorow-Smirnow ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.	Statistik	df	Sig.
LlatVent_norm	,124	378	,000	,825	378	,000
RlatVent_norm	,121	378	,000	,799	378	,000
Lthal_norm	,039	378	,200*	,995	378	,280
Rthal_norm	,039	378	,200*	,989	378	,005
Lcaud_norm	,022	378	,200*	,997	378	,803
Rcaud_norm	,059	378	,003	,992	378	,046
Lput_norm	,026	378	,200*	,997	378	,633
Rput_norm	,034	378	,200*	,995	378	,340
Lhippo_norm	,036	378	,200*	,998	378	,872
Rhippo_norm	,030	378	,200*	,997	378	,767
Lamyg_norm	,034	378	,200*	,996	378	,502
Ramyg_norm	,067	378	,000	,993	378	,064
Lpal_norm	,093	378	,000	,979	378	,000
Rpal_norm	,042	378	,099	,986	378	,001
Laccumb_norm	,037	378	,200*	,996	378	,538
Raccumb_norm	,033	378	,200*	,996	378	,524

*. Dies ist eine Untergrenze der tatsächlichen Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Es zeigt sich, dass bei den Zytokindaten die Signifikanz stets unter 5 % liegt. Somit wird die H0-Hypothese verworfen und es wird angenommen, dass die Stichprobe keiner normalverteilten Grundgesamtheit entstammt. Bei dem Shapiro-Wilk-Test, dessen Teststärke höher ist, liegen 10 von 16 Zielregionen oberhalb der 5 % Grenze und sind somit potentiell normalverteilt. In diesen Fällen kann bei weiteren statistischen Tests die Voraussetzung einer Normalverteilung als erfüllt angesehen werden.

3.2 Deskriptive Statistiken

Die Altersverteilung der Studienpopulation zeigt zwei Altersgipfel und streut um einen Mittelwert von 35,69 Jahren (siehe Abbildung 1). Entsprechend erfolgte die Erzeugung einer binären und ordinalskalierten Variable mit den Ausprägungen 1 = Jung (Mindestalter bis 35 Jahre) und 2 = Alt (ab 36 Jahre bis Maximalalter), mit der beide Häufigkeitsgipfel eingefasst und beschrieben werden können.

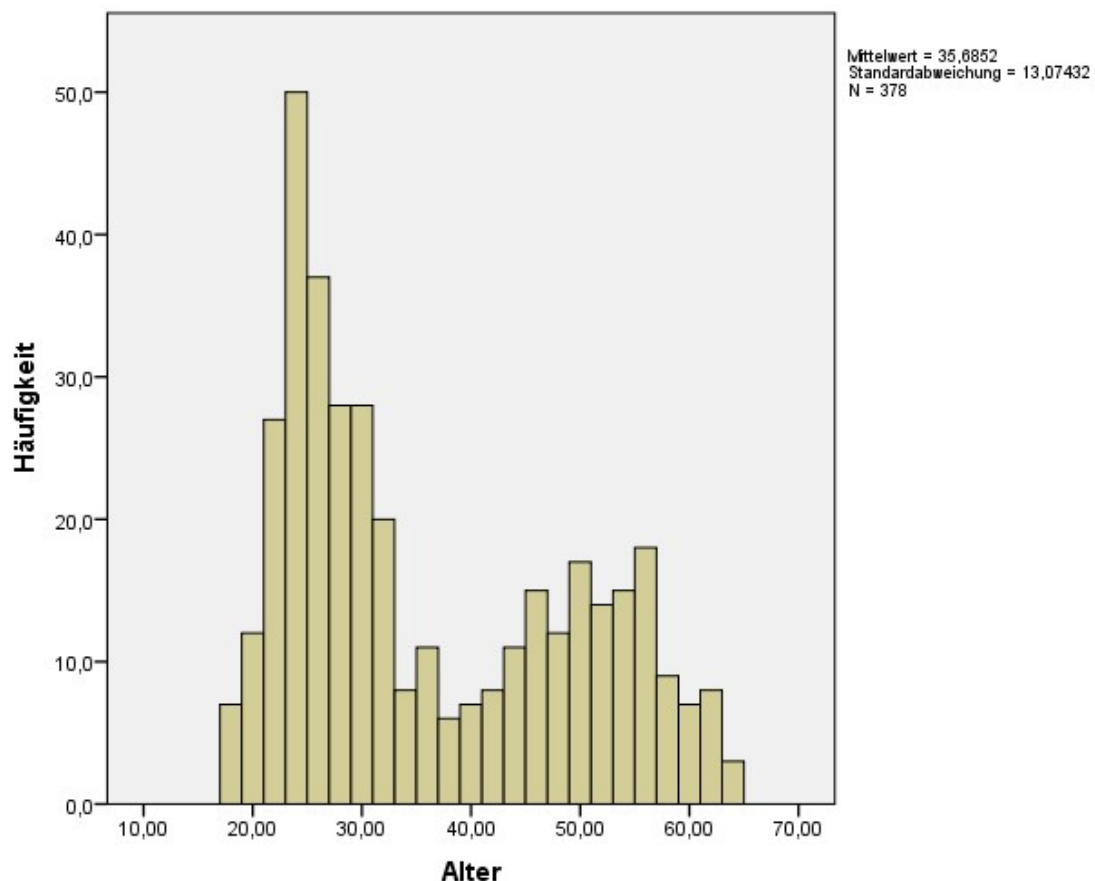


Abbildung 1: Altersverteilung der Probanden

Die spezifischen Alters- und Geschlechterverteilungen der beteiligten Probanden können der entnommen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl und Durchschnittsalter in den Subgruppen

Subgruppe		Anzahl	Durchschnittsalter in Jahren
Gesund ohne Risiko	Mann	40	30,48
	Frau	73	32,04
Gesund (genetisches Risiko)	Mann	11	31,64
	Frau	17	34,53
Gesund (umweltbedingtes Risiko)	Mann	7	44,86
	Frau	10	39,10
Gesund (beide Risikofaktoren)	Mann	1	24,00
	Frau	8	40,25
Depression	Mann	60	37,05
	Frau	97	37,49
Bipolare Störung	Mann	7	42,71
	Frau	15	38,00
Schizophrenie	Mann	11	33,18
	Frau	7	36,71
Schizoaffective Störung	Mann	4	45,25
	Frau	10	37,30

Die untersuchten Zytokine zeigen erhebliche Unterschiede ihrer Mittelwerte und Standardabweichungen (siehe Tabelle 5). Es ist zu erkennen, dass insbesondere TNF α und IL6 bei der LPS Stimulation sehr hohe Werte aufweisen. Um dennoch eine Quantifizierung mittel Durchflusszytometrie zu gewährleisten, wurden sie vor der Messung mit 1:10 Verdünnt.

Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der LPS-Zytokine

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IL5_norm	378	,00	,00	,0000	,00000
IL10_norm	378	,00	92,65	25,0289	17,39877
IL17a_norm	378	,00	7,95	,8444	,97515
IFN_norm	378	,00	2702,70	585,2963	516,84088
TNF_norm	378	,00	3435,82	705,1626	518,49710
IL1_norm	378	,00	2002,67	612,0346	356,04952
IL4_norm	378	,00	2,48	,0500	,29293
IL6_norm	378	1,16	23674,73	7931,4885	4421,75765
IL12p70_norm	378	,00	40,37	2,4478	3,55386
IL13_norm	378	,00	1,17	,0057	,07828
Gültige Anzahl (listenweise)	378				

Die Anzahl der anti-CD3/CD28-stimulierten Proben ist aufgrund des höheren Ausschlusses an Allergikern (IL4, IL5 und IL 13 > 5 pg/ml) erniedrigt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der anti-CD3/CD28-Zytokine

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
IL5_norm	269	,00	1,23	,0148	,12370
IL10_norm	269	,00	55,13	5,1538	6,75949
IL17a_norm	269	,00	23,28	1,5271	2,68846
IFNy_norm	269	,00	1757,47	130,0884	257,32287
TNFa_norm	269	,00	798,03	44,9965	106,95595
IL1b_norm	269	,00	1003,86	30,0321	126,74478
IL4_norm	269	,00	8,69	,2671	,76207
IL6_norm	269	,00	4380,58	228,4554	679,29222
IL12p70_norm	269	,00	8,15	,1546	,88867
IL13_norm	269	,00	2,92	,3646	,68414
Gültige Anzahl (listenweise)	269				

Im Folgenden sind die Ausmessungen der ausgewerteten Hirnstrukturen aufgelistet (siehe Tabelle 7). Durch die Division durch das jeweilige Intracerebrallvolumen sind die Absolutwerte sehr klein.

Tabelle 7: Deskriptive Statistiken der Zielvolumina

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
LLatVent_norm	378	,001107	,024717	,00505243	,002931435
RLatVent_norm	378	,000822	,029244	,00474859	,002894456
Lthal_norm	378	,004126	,006589	,00533706	,000451467
Rthal_norm	378	,003800	,006426	,00481377	,000375702
Lcaud_norm	378	,001634	,003195	,00238653	,000267676
Rcaud_norm	378	,001508	,003276	,00238669	,000281352
Lput_norm	378	,002606	,005172	,00369099	,000404200
Rput_norm	378	,002393	,004638	,00333773	,000388973
Lhippo_norm	378	,002104	,003747	,00292408	,000254365
Rhippo_norm	378	,002193	,003853	,00291223	,000251624
Lamyg_norm	378	,000776	,001465	,00108579	,000112252
Ramyg_norm	378	,000794	,001449	,00109141	,000109064
Lpal_norm	378	,000626	,001471	,00098049	,000126915
Rpal_norm	378	,000737	,001456	,00100366	,000103502
Laccumb_norm	378	,000188	,000578	,00035875	,000066531
Raccumb_norm	378	,000211	,000566	,00037783	,000057915
Gültige Anzahl (listenweise)	378				

3.3 Berechnung von gruppenspezifischen Unterschieden

Kruskal-Wallis-Test: Altersabhängige Unterschiede im Zytokinprofil

Zunächst erfolgte die Berechnung von signifikanten altersabhängigen Unterschieden bei den zentralen Tendenzen der bestimmten LPS- und anti-CD3/CD28-stimulierten Zytokine. Diese wurden separiert für jedes Geschlecht mit der Altersgruppierung Jung = bis 35 Jahre und Alt = ab 36 Jahre durchgeführt.

Männer:

LPS-Stimulation

IFN- γ (Chi-Quadrat = 5,11, p=0,024)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

antiCD3/CD28-Stimulation

IL12p70 (Chi-Quadrat = 6,964, p = 0,008)
Zytokine Alt > Zytokine Jung

Frauen:

LPS-Stimulation

IL10 (Chi-Quadrat = 4,543, p = 0,033)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

IFN- γ (Chi-Quadrat = 11,687, p = 0,001)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

IL1 (Chi-Quadrat = 15,663, p = 0,000)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

IL4 (Chi-Quadrat = 6,28, p = 0,012)
Zytokine Alt > Zytokine Jung

antiCD3/CD28-Stimulation

IL17a (Chi-Quadrat = 4,668, p = 0,031)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

IFN- γ (Chi-Quadrat = 4,014, p = 0,045)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

TNF α (Chi-Quadrat = 5,413, p = 0,02)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

IL1b (Chi-Quadrat = 4,595, p = 0,032)
Zytokine Jung > Zytokine Alt

Kruskal-Wallis-Test: Geschlechtsabhängige Unterschiede im Zytokinprofil

In der Folge wurde der Nachweis von signifikanten Unterschieden bei den zentralen Tendenzen der bestimmten LPS- und anti-CD3/CD28-stimulierten Zytokine im Hinblick auf das Geschlecht durchgeführt. Diese wurden separiert für jede Altersgruppierung Jung = bis 35 Jahre und Alt = ab 36 Jahre aufgetragen.

Probanden bis 35 Jahre:

LPS-Stimulation

IL17a (Chi-Quadrat = 4,592, p = 0,032)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

TNF α (Chi-Quadrat = 13,932, p = 0,000)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

IL6 (Chi-Quadrat = 21,726, p = 0,000)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

antiCD3/CD28-Stimulation

IL17a (Chi-Quadrat = 4,307, p = 0,038)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

Probanden ab 36 Jahre:

LPS-Stimulation

IL10 (Chi-Quadrat = 8,846, p = 0,003)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

TNF α (Chi-Quadrat = 12,695, p = 0,000)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

IL1 (Chi-Quadrat = 9,64, p = 0,002)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

IL6 (Chi-Quadrat = 21,514, p = 0,000)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

IL4 (Chi-Quadrat = 4,523, p = 0,033)
Zytokine Frauen > Zytokine Männer

antiCD3/CD28-Stimulation

IL10 (Chi-Quadrat = 3,992, p = 0,046)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

IFN- γ (Chi-Quadrat = 6,102, p = 0,014)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

TNF α (Chi-Quadrat = 5,811, p = 0,016)
Zytokine Männer > Zytokine Frauen

Mann-Whitney-Test: Erkrankungsabhängige Unterschiede im Zytokinprofil

1. Hypothese: Es lassen sich veränderte Zytokinspiegel in peripherem Blut bei affektiv erkrankten Probanden nachweisen.
→ H0-Hypothese: Zwischen gesunden und affektiv Erkrankten Probanden bestehen vergleichbare Zytokinspiegel.

Da die obenstehenden Ergebnisse auf einen signifikanten Einfluss des Alters und des Geschlechts auf das Zytokinprofil hinweisen, wurde zur Bestätigung der 1. Hypothese erneut die Stratifizierung in Jung = bis 35 Jahre und Alt = ab 36 Jahre bzw. Männer und Frauen unternommen. Somit wurden stets die Strata: Männer bis 35 Jahre, Männer ab 36 Jahre, Frauen bis 35 Jahre und Frauen ab 36 Jahre gegeneinander getestet, um Geschlechts- und Alterseffekte auszugleichen und signifikante Unterschiede der zentralen Tendenzen zu berechnen.

Männer bis 35 Jahre und ab 36 Jahre:

LPS-Stimulation

antiCD3/CD28-Stimulation

keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesunden und affektiv Erkrankten

Frauen bis 35 Jahre:

LPS-Stimulation

IL17a (MWU-Test: $U = -2,029$; $p = 0,042$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

IFN- γ (MWU-Test: $U = -2,062$; $p = 0,039$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

IL1 (MWU-Test: $U = -3,391$; $p = 0,001$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

antiCD3/CD28-Stimulation

IFN- γ (MWU-Test: $U = -2,059$; $p = 0,04$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

TNF α (MWU-Test: $U = -2,812$; $p = 0,005$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

IL1 β (MWU-Test: $U = -2,229$; $p = 0,026$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

IL12 (MWU-Test: $U = -2,191$; $p = 0,028$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

Frauen ab 36 Jahre:

LPS-Stimulation

IFN- γ (MWU-Test: $U = -3,194$; $p = 0,001$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

IL4 (MWU-Test: $U = -2,427$; $p = 0,015$)

Zytokine Gesunde > Zytokine Erkrankte

anti-CD3/CD28-Stimulation

keine signifikanten Unterschiede

Gesunde Probanden exprimierten stets höhere Zytokinlevel als erkrankte Teilnehmer. Es handelt sich hierbei nach Cohen (1992) mit $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right| \geq 0,1$ und $< 0,3$ jeweils um schwache Effektstärken. Nur bei Frauen ab 36 Jahren und IFN- γ besteht mit $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right| \geq 0,3$ und $< 0,5$ eine mittlere Effektstärke.

Mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Berechnung multipler Einflüsse auf die Hirnmorphologie

2. Hypothese: Bei affektiv erkrankten Probanden gibt es morphologische Veränderungen, die sich durch das Neuroimaging darstellen lassen.
 ➔ H0-Hypothese: Zwischen gesunden und affektiv erkrankten Probanden bestehen vergleichbare Zielvolumina.

Aufgrund der weitestgehenden Normalverteilung der Hirnvolumendaten konnte eine Varianzanalyse zur Berechnung der Einflussfaktoren durchgeführt werden. Zur Differenzierung der multiplen Einflüsse auf das Hirnvolumen wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse mit drei Faktorstufen durchgeführt. Als kategoriale Variablen flossen das gruppierte Alter (bis 35 Jahre = Jung; ab 36 Jahre = Alt), das Geschlecht und der unterschiedliche Krankheitsstatus gesund/affektiv erkrankt, gesund/depressiv erkrankt bzw. die Subgruppierungen mit in das Modell ein. In der Berechnung wurden ebenso die Interaktionen der drei Faktorstufen auf das Hirnvolumen berücksichtigt.

Der Levene-Test prüft auf Varianzhomogenität bei allen untersuchten Gruppen. Sie ist eine Voraussetzung für die ANOVA. Die H0-Hypothese des Tests beschreibt eine vergleichbare Varianz in allen Gruppen. Bei einem signifikanten Ergebnis des Levene-Tests würde somit die H0-Hypothese verworfen werden und das Testergebnis dürfte nicht interpretiert werden. Im Folgenden werden daher nur Ergebnisse mit nicht-signifikantem Levene-Test berücksichtigt.

ANOVA mit ICV als Kovariate Gesund – Depressiv

Tabelle 8: Zwischensubjektfaktoren mit Gesund_Depressiv und dem ICV als Kovariate

		Wertbeschriftung	H
Alter_Gruppiert	1,00	Jung (bis 35 Jahre)	168
	2,00	Alt (ab 36 Jahre)	102
Geschlecht	1,00	Mann	100
	2,00	Frau	170
Gesund_Depressiv	1,00	Gesund ohne Risiko	113
	2,00	Depressiv	157

Folgende **Gesamtmodelle** zeigen eine statistische Signifikanz:

- linker Seitenventrikel ($F(7,262)=6,065$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,131$, $n=270$)
- rechter Seitenventrikel ($F(7,262)=5,497$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,118$, $n=270$)
- linker Thalamus ($F(7,262)=36,188$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,511$, $n=270$)
- linke Amygdala ($F(7,262)=28,027$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,446$, $n=270$)
- rechte Amygdala ($F(7,262)=31,389$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,475$, $n=270$)

Signifikante **Einflussfaktoren** auf die jeweiligen Volumina:

Linker Seitenventrikel

- gruppiertes Alter ($F(7,262)=15,735$, $p=0,000$)
- Interaktion des Alters mit dem Geschlecht ($F(7,262)=3,869$, $p=0,05$)
- Interaktion des Geschlechts mit der Diagnose einer Depression ($F(7,262)=4,637$, $p=0,032$ (siehe Tabelle 12).

Bei den geschätzten Randmitteln des linken Ventrikels zeigt dieser eine deutliche Zunahme im Alter (siehe Abbildung 2).

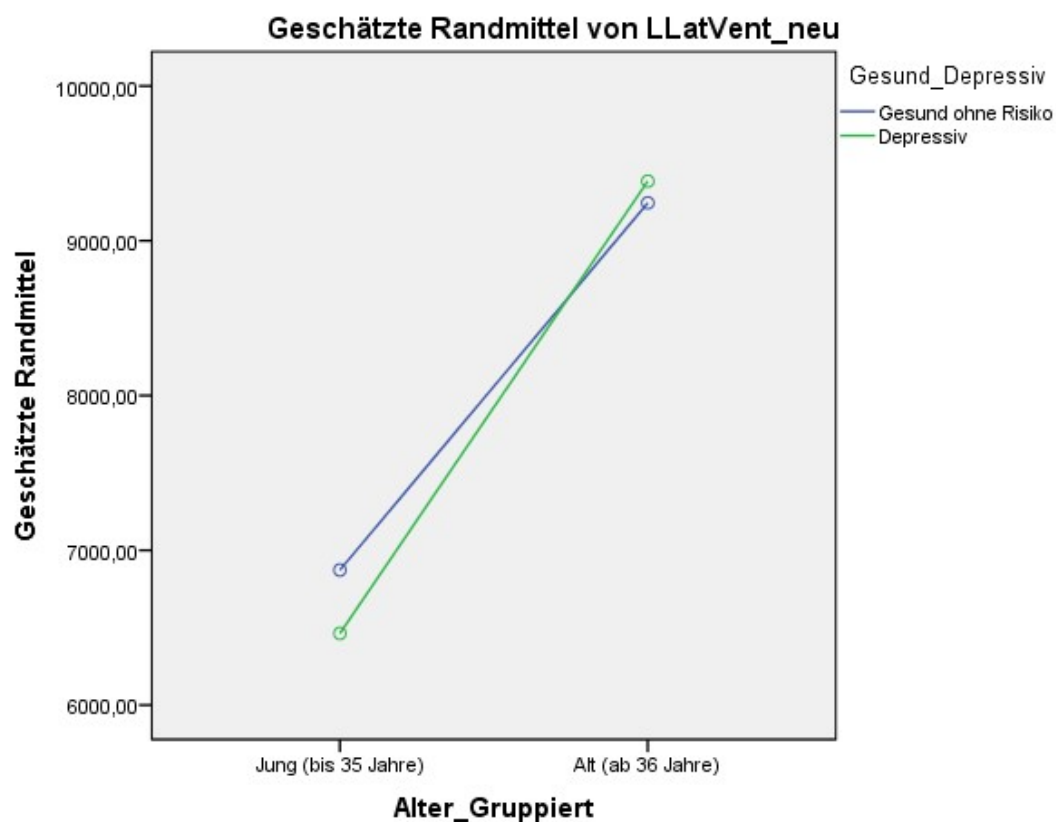


Abbildung 2: Geschätzte Randmittel von LLatVent_neu

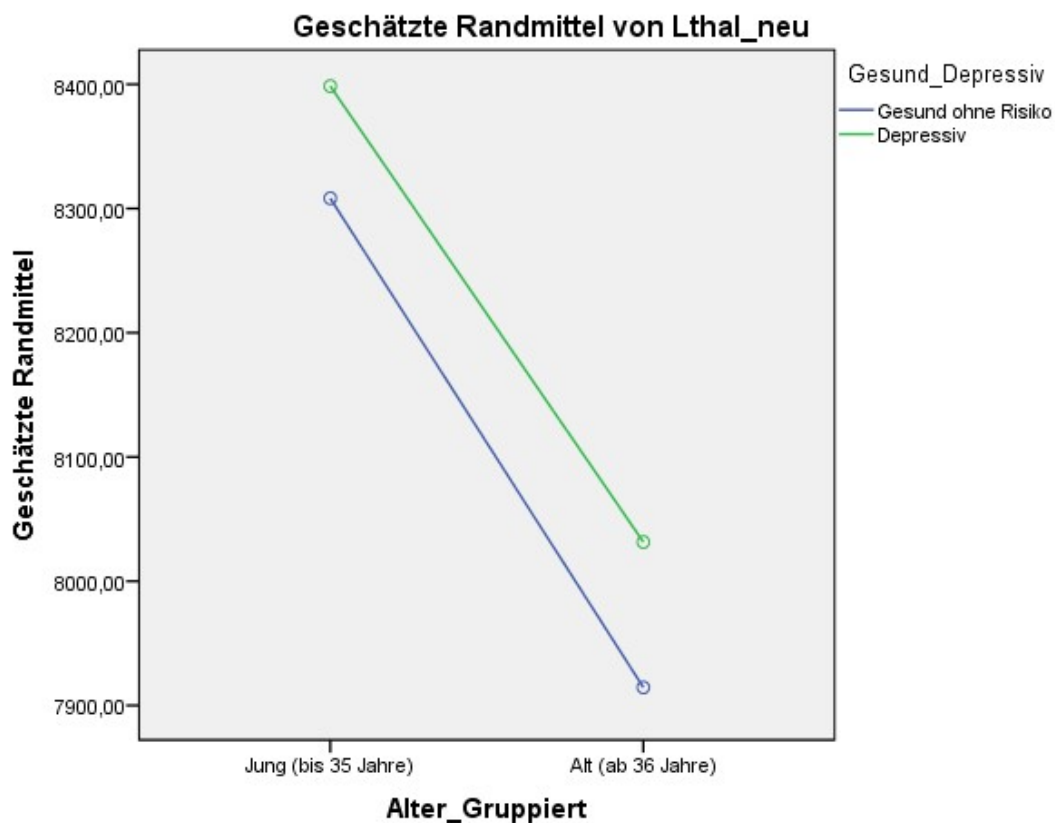
Rechter Seitenventrikel

- gruppiertes Alter ($F(7,262)=9,416$, $p=0,002$)
- Interaktion des Geschlechts mit der Diagnose einer Depression ($F(7,262)=6,521$, $p=0,011$) (siehe Tabelle 13).

Linker Thalamus

- gruppiertes Alter ($F(7,262)=14,315$, $p=0,000$)
- Interaktion des Geschlechts mit der Diagnose einer Depression ($F(7,262)=4,735$, $p=0,03$) (siehe Tabelle 14).

In höherem Alter nimmt der linke Thalamus an Volumen ab (siehe Abbildung 3).



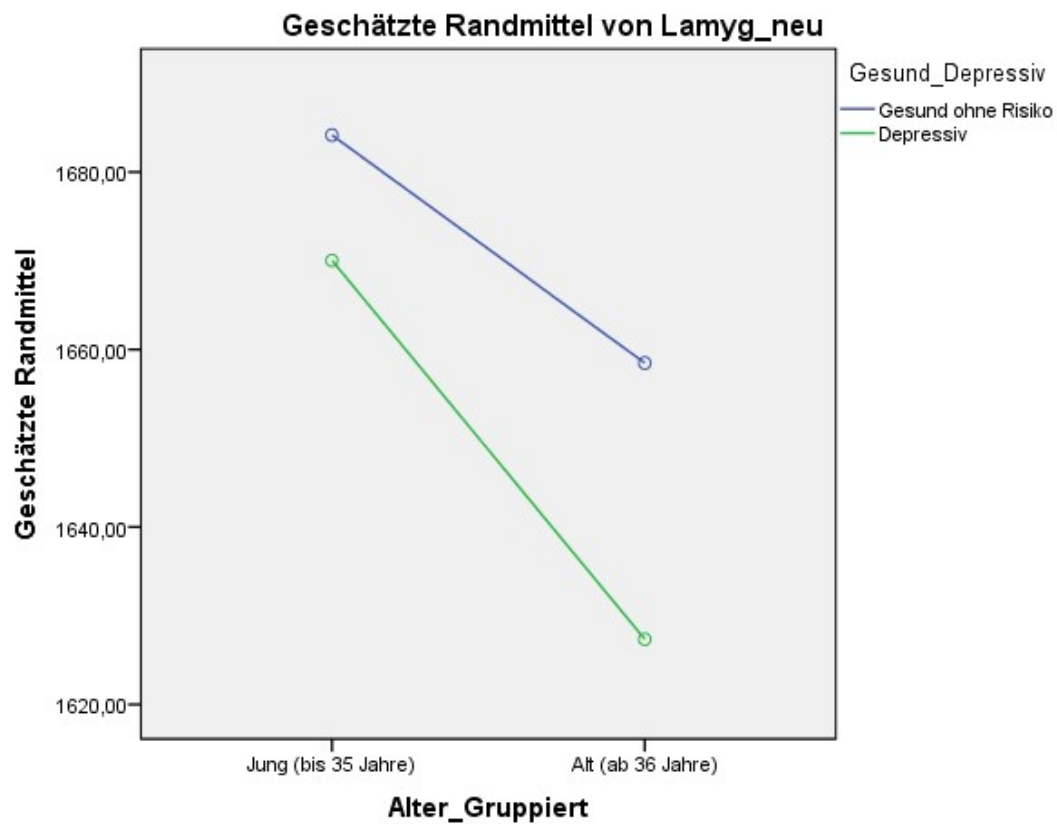
Kovariate im Modell werden für die folgenden Werte ausgewertet: ICV = 1532821,4815

Abbildung 3: Geschätzte Randmittel von Lthal_neu

Linke Amygdala

- Geschlecht ($F(7,262)=14,458, p=0,000$)
- Interaktion des Geschlechts mit dem Alter und der Diagnose einer Depression ($F(7,262)=4,060, p=0,045$) (siehe Tabelle 15).

Die linke Amygdala scheint bei affektiv erkrankten Probanden in höherem Alter stärker an Volumen zu verlieren, als bei Gesunden (siehe Abbildung 4).



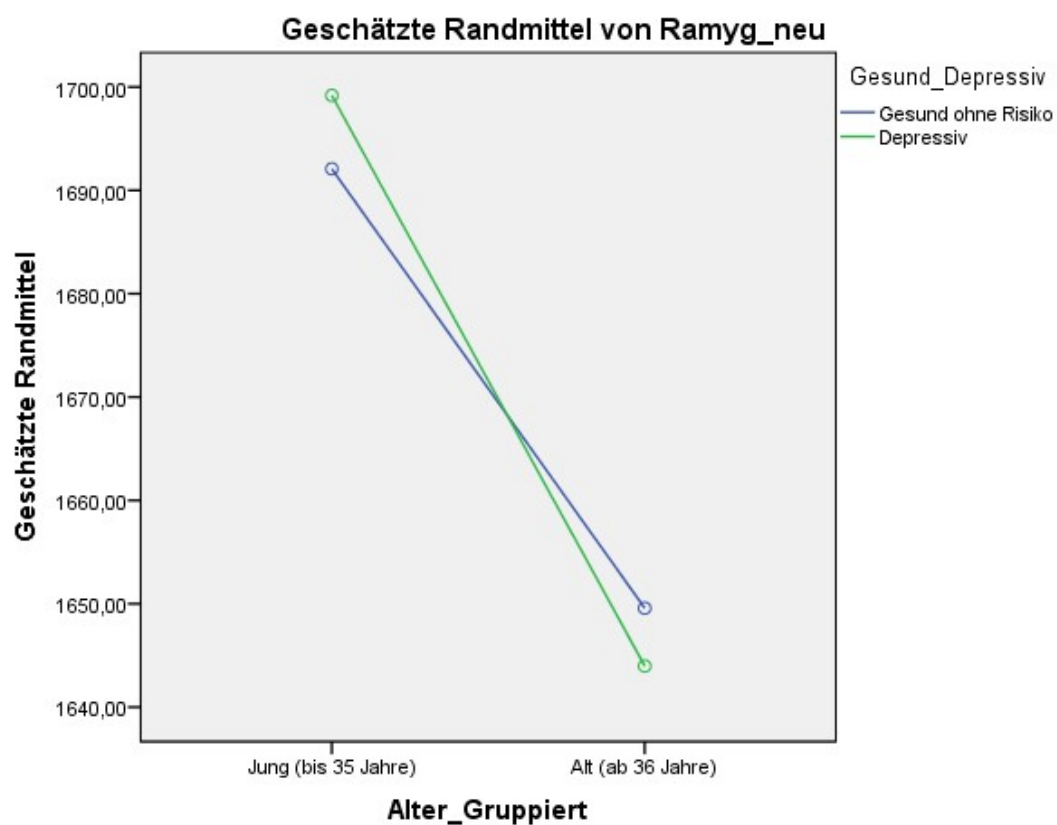
Kovariate im Modell werden für die folgenden Werte ausgewertet: ICV = 1532821,4815

Abbildung 4: Geschätzte Randmittel von Lamyg_neu

Rechte Amygdala

- Alter ($F(7,262)=4,409$, $p=0,037$)
- Geschlecht ($F(7,262)=21,828$, $p=0,000$)
- Interaktion des Geschlechts mit dem Alter und der Diagnose einer Depression ($F(7,262)=4,045$, $p=0,045$) (siehe Tabelle 16).

Auch die rechte Amygdala scheint bei affektiv erkrankten Probanden in höherem Alter stärker an Volumen zu verlieren, als bei Gesunden (siehe Abbildung 5).



Kovariate im Modell werden für die folgenden Werte ausgewertet: ICV = 1532821,4815

Abbildung 5: Geschätzte Randmittel von Ramyg_neu

ANOVA mit ICV als Kovariate Subgruppen

Im Folgenden wurde die unabhängige Variable „Gesund/Depressiv“ gegen die unterschiedlichen Subgruppen ersetzt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Zwischensubjektfaktoren mit Subgruppen und dem ICV als Kovariate

		Wertbeschriftung	H
Alter_Gruppiert	1,00	Jung (bis 35 Jahre)	224
	2,00	Alt (ab 36 Jahre)	154
Geschlecht	1,00	Mann	141
	2,00	Frau	237
Subgruppe	1,00	Gesund ohne Risiko	113
	2,00	Gesund (genetisches Risiko)	28
	3,00	Gesund (umweltbedingtes Risiko)	17
	4,00	Gesund (beide Risikofaktoren)	9
	5,00	Depression	157
	6,00	Bipolare Störung	22
	7,00	Schizophrenie	18
	8,00	Schizoaffektive Störung	14

Folgende **Gesamtmodelle** zeigen eine statistische Signifikanz:

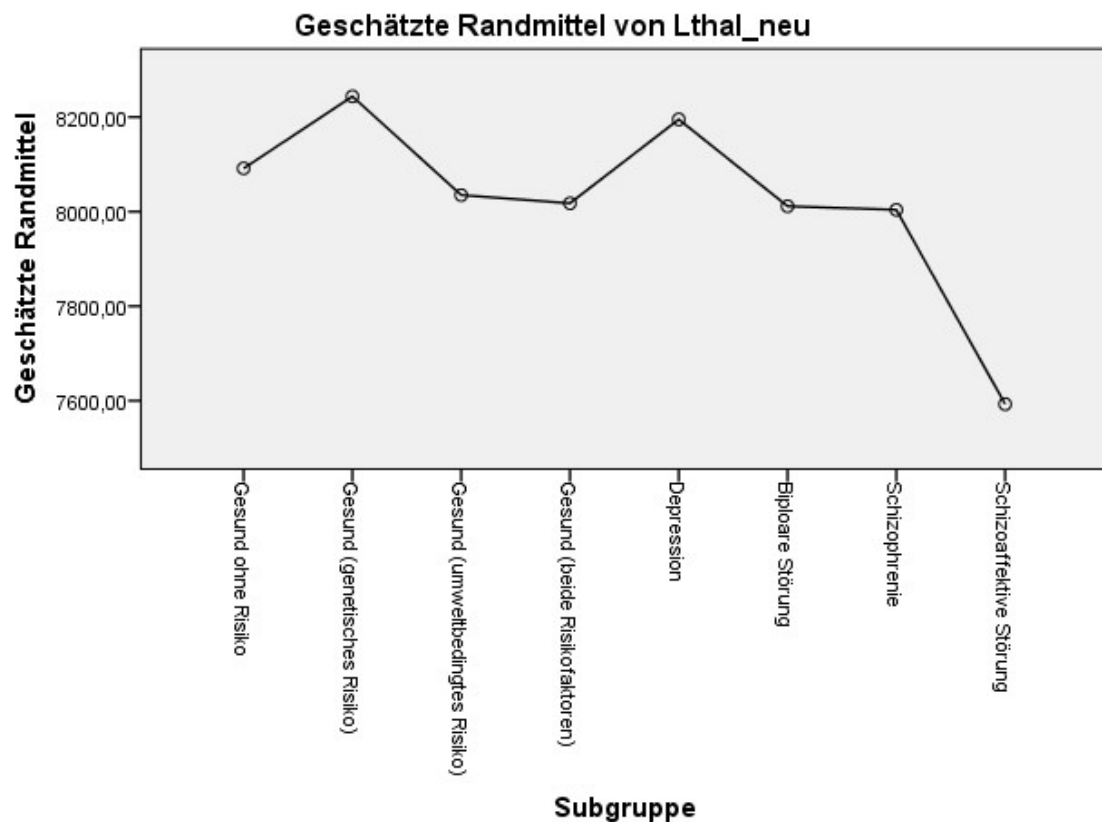
- linker Thalamus ($F(30,347)=14,550$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,527$, $n=278$)
- rechter Thalamus ($F(30,347)=18,783$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,594$, $n=278$)
- linker Hippocampus ($F(30,347)=8,826$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,392$, $n=278$)

Signifikante **Einflussfaktoren** auf das jeweilige Volumen:

Linker Thalamus

- Alter ($F(30,347)=4,409$, $p=0,037$)
- Interaktion des Geschlechts mit der Subgruppierung ($F(30,347)=2,396$, $p=0,021$) (siehe Tabelle 17).

Es lässt sich bei dieser Berechnung bemängeln, dass sich in einigen Subgruppierungen (mit erstem Peak und Abfall in der letzten Subgruppe) nur sehr wenige Probanden befinden (siehe Abbildung 6).



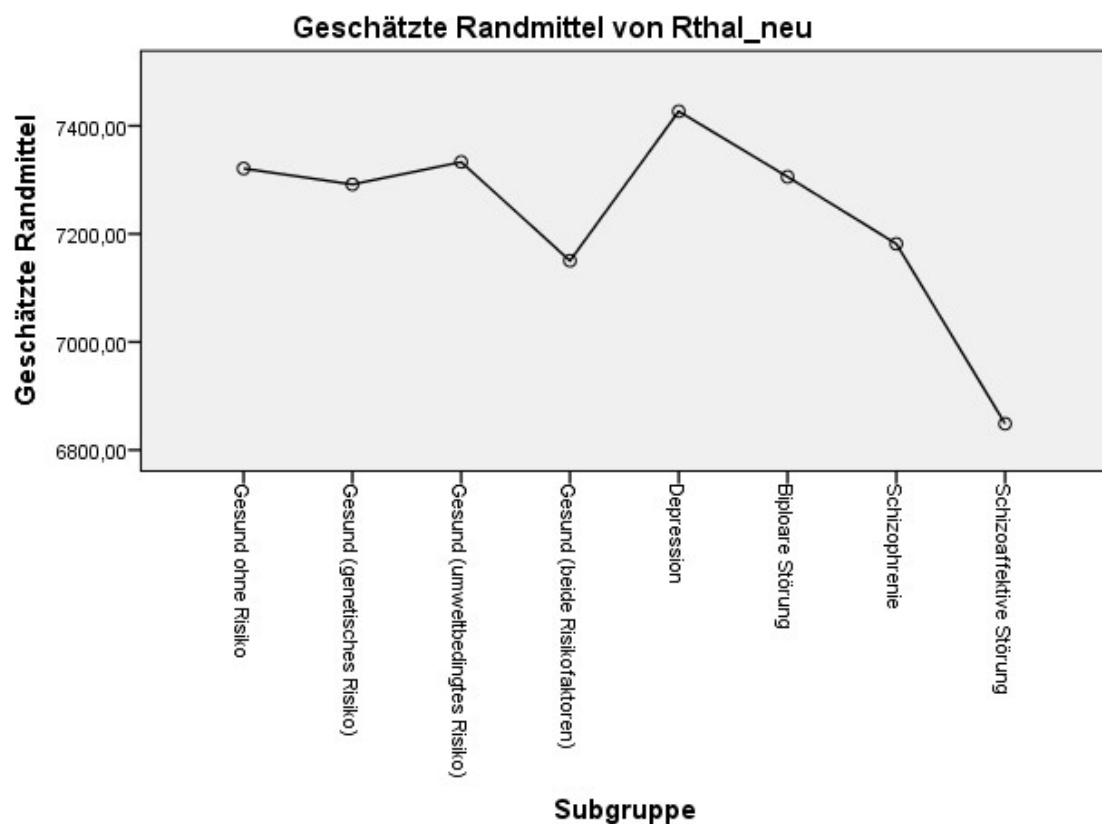
Kovariate im Modell werden für die folgenden Werte ausgewertet: $ICV = 1527882,3810$

Abbildung 6: Geschätzte Randmittel von Lthal_neu

Rechter Thalamus

- Alter ($F(30,347)=9,344$, $p=0,002$)
- Subgruppierung ($F(30,347)=2,103$, $p=0,043$)
- Interaktion von Geschlecht mit der Subgruppierung ($F(30,347)=2,092$, $p=0,044$) (siehe Tabelle 18).

Auch hier zeigt die Graphik der Randmittel einen starken Abfall der Volumina in der Subgruppe der schizoauffektiven Erkrankungen (siehe Abbildung 7).



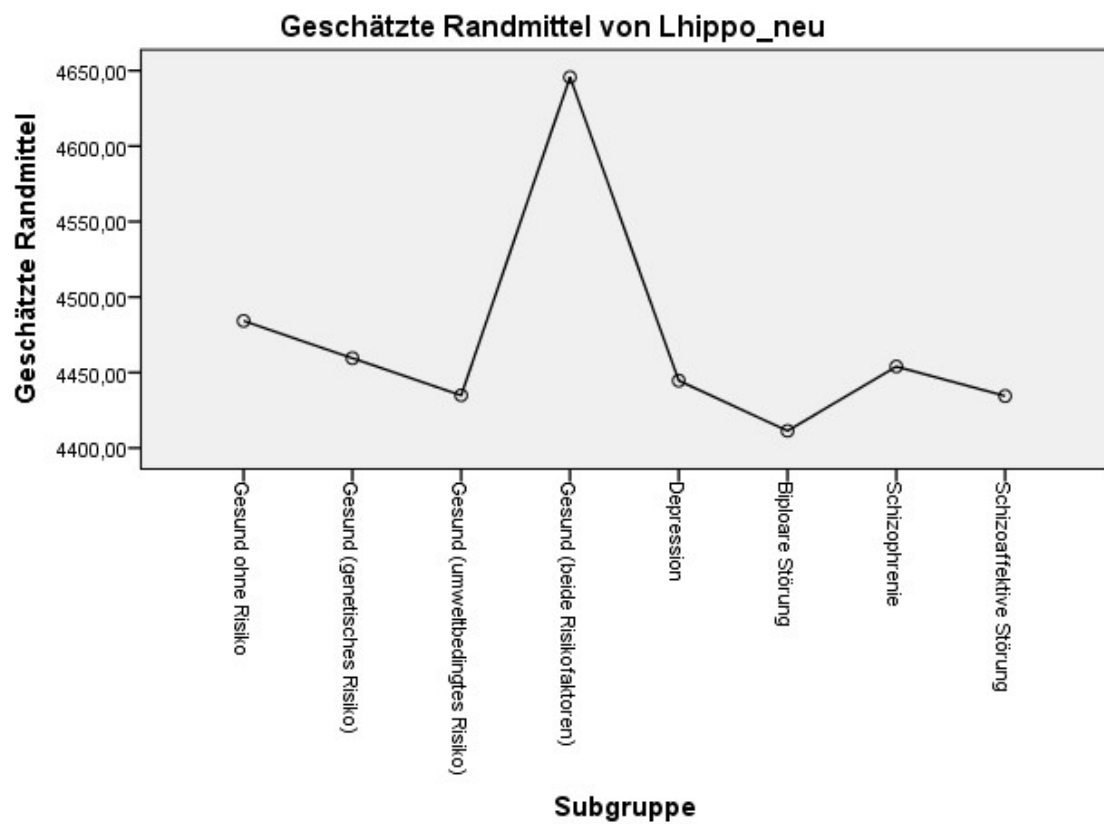
Kovariate im Modell werden für die folgenden Werte ausgewertet: ICV = 1527882,3810

Abbildung 7: Geschätzte Randmittel von Rthal_neu

Linker Hippocampus

- Geschlecht ($F(30,347)=4,015$, $p=0,046$)
- Interaktion aus Alter, Geschlecht und Subgruppierung ($F(30,347)=2,590$, $p=0,018$) (siehe Tabelle 19).

Bei Gesunden mit beiden Risikofaktoren lässt sich ein Peak der Randmittel des linken Hippocampus beschreiben (siehe Abbildung 8).



Kovariate im Modell werden für die folgenden Werte ausgewertet: ICV = 1527882,3810

Abbildung 8: Geschätzte Randmittel von Lhippo_neu

ANOVA mit normierten Volumina Gesund - Krank

Die folgenden Berechnungen erfolgten ohne das Intracerebrallvolumen als Kovariate, sondern wurden mit dem Quotienten Zielvolumen/ICV berechnet. Somit sind die Zielvolumina stets auf das individuelle Hirnvolumen bezogen und angepasst. Die Einflussvariablen beinhalten erneut das gruppierte Alter, das Geschlecht und den Krankheitsstatus (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Zwischensubjektfaktoren mit Gesund_Krank ohne Kovariate

		Wertbeschriftung	H
Geschlecht	1,00	Mann	141
	2,00	Frau	237
Gesund_Krank	1,00	Gesund	167
	2,00	affektive Erkrankung	211
Alter_Gruppiert	1,00	Jung (bis 35 Jahre)	224
	2,00	Alt (ab 36 Jahre)	154

Folgende **Gesamtmodelle** zeigen eine statistische Signifikanz:

- rechter Seitenventrikel ($F(7,370)=3,027$, $p=0,004$, angepasstes $R^2=0,036$, $n=378$)
- linker Nucleus caudatus ($F(7,370)=4,438$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,06$, $n=378$).
- rechte Amygdala ($F(7,370)=3,216$, $p=0,003$, angepasstes $R^2=0,04$, $n=378$).

Signifikante **Einflussfaktoren** auf das jeweilige Volumen:

Rechter Seitenventrikel

- Geschlecht ($F(7,370)=4,275$, $p=0,039$)
- gruppiertes Alter ($F(7,370)=8,541$, $p=0,004$)
- Interaktion von Geschlecht mit der Variable Gesund/Krank ($F(7,370)=4,831$, $p=0,029$) (siehe Tabelle 20).

Linker Nucleus caudatus

- gruppiertes Alter ($F(7,370)=16,638$, $p=0,000$)
- Interaktion von Alter und der Variable Gesund/Krank ($F(7,370)=5,016$, $p=0,026$) (siehe Tabelle 21).

Die geschätzten Randmittel deuten auf eine Volumenabnahme des linken Nucleus caudatus im Verlauf einer affektiver Erkrankung hin (siehe Abbildung 9).

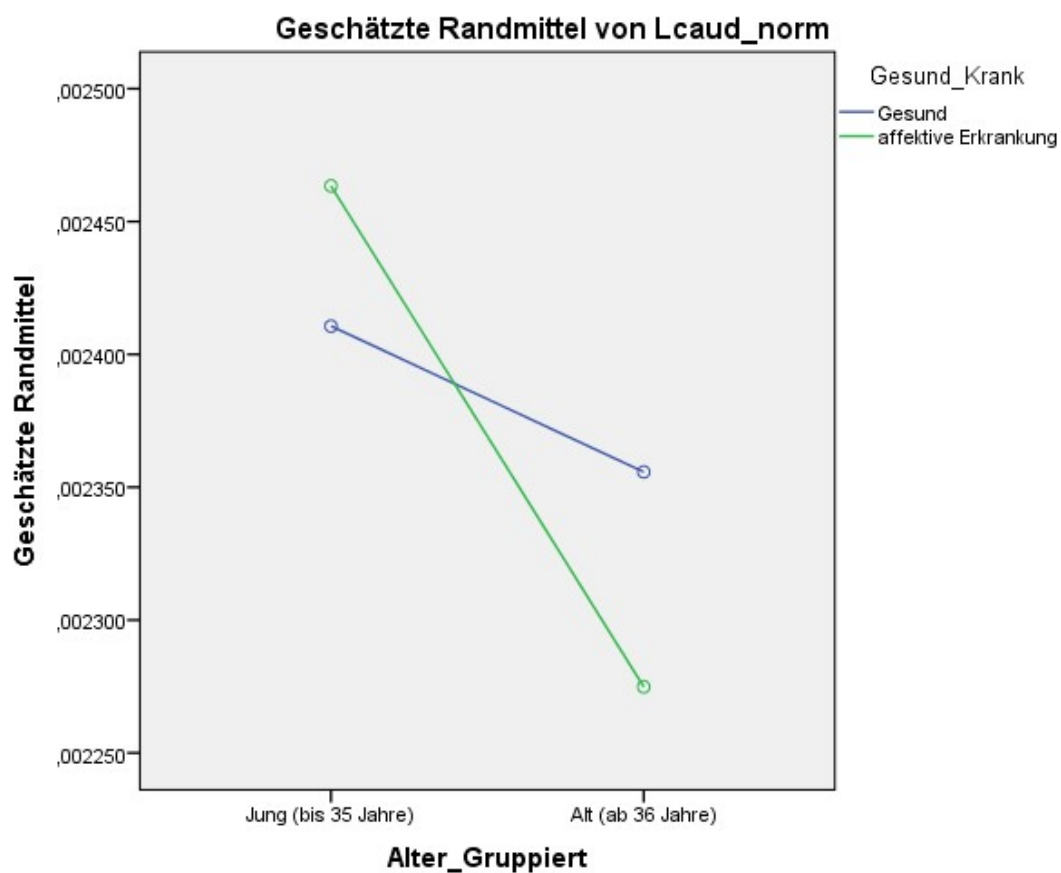


Abbildung 9: Geschätzte Randmittel von Lcaud_norm

Rechte Amygdala

- Geschlecht ($F(7,370)=9,404$, $p=0,002$)
- gruppiertes Alter ($F(7,370)=5,053$, $p=0,025$)
- Interaktion aus Geschlecht, Alter und der Variable Gesund/Krank ($F(7,370)=4,729$, $p=0,029$) (siehe Tabelle 22).

Das Volumen der rechten Amygdala scheint im Alter eine etwas stärkere Abnahme bei affektiv Erkrankten zu verzeichnen (siehe Abbildung 10).

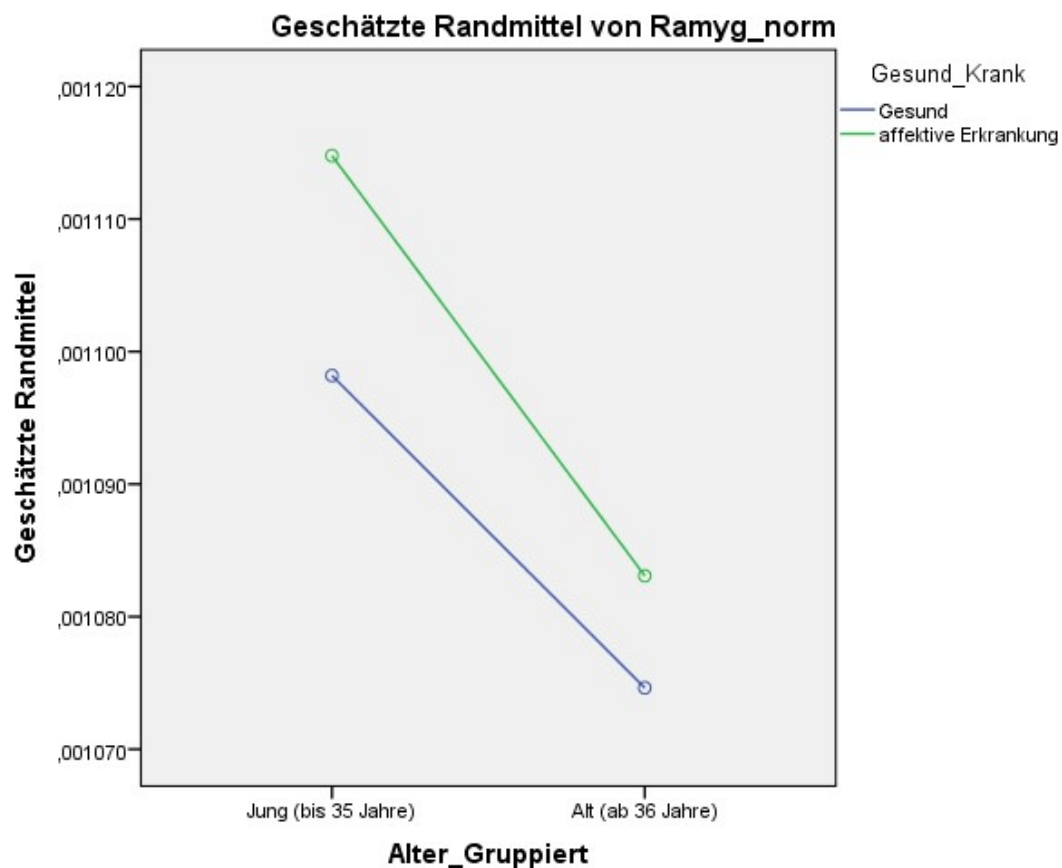


Abbildung 10: Geschätzte Randmittel von Ramyg_norm

ANOVA mit normierten Volumina Gesund – Depressiv

In der folgenden Berechnung wurden das gruppierte Alter, das Geschlecht und der Krankheitsstatus Gesund ohne Risikofaktoren gegen Depressive als Einflussvariablen genutzt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Zwischensubjektfaktoren Gesund_Depressiv ohne Kovariate

Zwischensubjektfaktoren			
		Wertbeschriftung	H
Alter_Gruppiert	1,00	Jung (bis 35 Jahre)	168
	2,00	Alt (ab 36 Jahre)	102
Geschlecht	1,00	Mann	100
	2,00	Frau	170
Gesund_Depressiv	1,00	Gesund ohne Risiko	113
	2,00	Depressiv	157

Folgende **Gesamtmodelle** zeigen eine statistische Signifikanz:

- linker Hippocampus ($F(7,262)=2,582$, $p=0,014$, angepasstes $R^2=0,04$, $n=270$)
- rechter Nucleus accumbens ($F(7,262)=7,985$, $p=0,000$, angepasstes $R^2=0,154$, $n=270$)

Signifikante **Einflussfaktoren** auf das jeweilige Volumen:

Linker Hippocampus

- Interaktion aus gruppiertem Alter mit der Variable Gesund/Depression
($F(7,262)=6,868$, $p=0,009$) (siehe Tabelle 23).

Während das geschätzte Randmittel des linken Hippocampusvolumens bei gesunden Probanden im Alter zunimmt, ist bei Depressiven eine deutliche Abnahme der geschätzten Randmittel zu verzeichnen (siehe Abbildung 11).

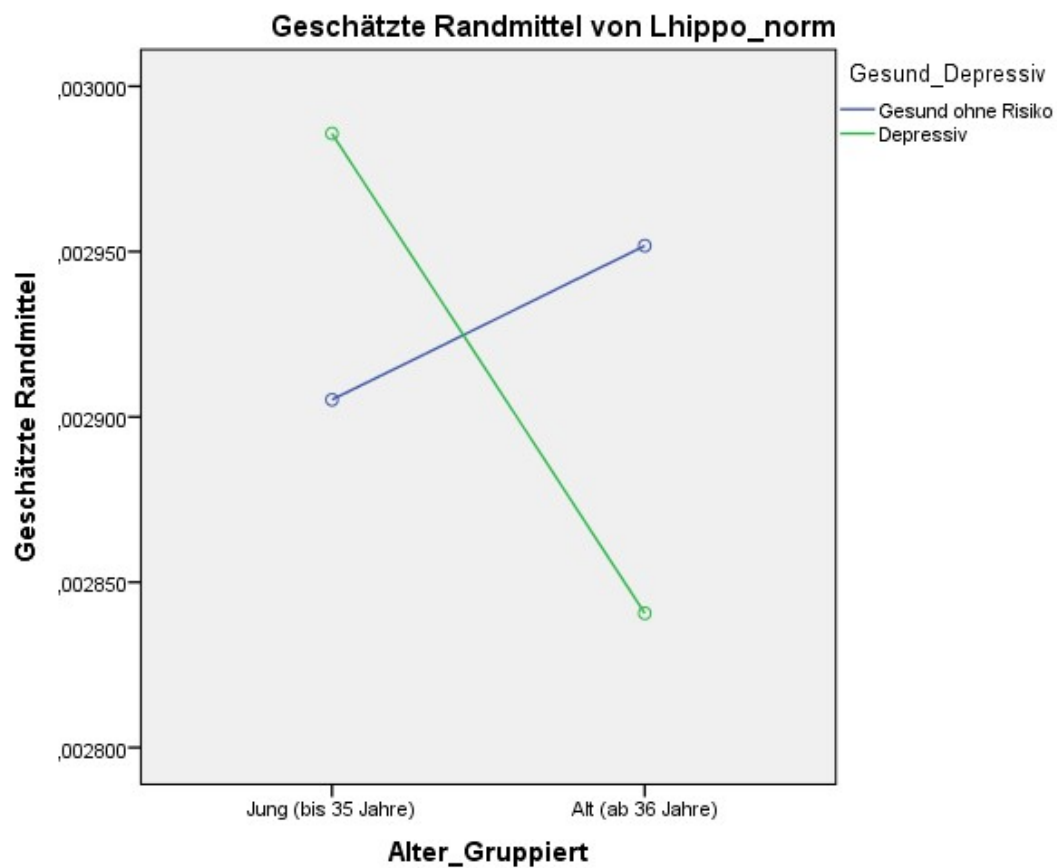


Abbildung 11: Geschätzte Randmittel von Lhippo_norm

Rechter Nucleus accumbens

- gruppierte Alter ($F(7,262)=27,359$, $p=0,000$)
- Interaktion aus Alter mit der Variable Gesund/Depression ($F(7,262)=5,217$, $p=0,023$) (siehe Tabelle 24).

Während das geschätzte Randmittel des rechten Nucleus accumbens bei gesunden Probanden im Alter nur leicht abnimmt, ist bei depressiven Patienten eine deutlichere Abnahme der geschätzten Randmittel zu verzeichnen (siehe Abbildung 12).

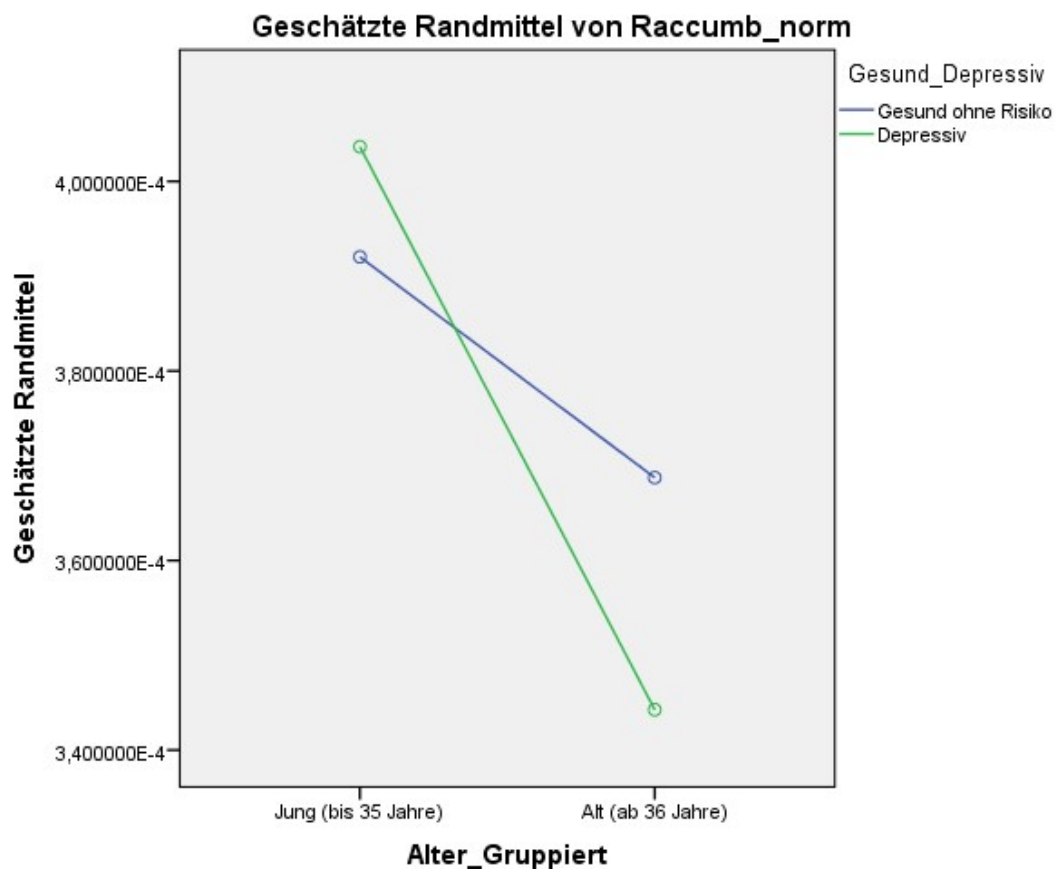


Abbildung 12: Geschätzte Randmittel von Raccumb_norm

Die Interaktionsvariablen der Diagnosen (Gesund/Depressiv; Gesund/Krank bzw. Subgruppierung) mit Alter und/oder Geschlecht stellen sich mit

$$f = \sqrt{\frac{\eta_p^2}{1-\eta_p^2}} \geq 0,1 \text{ und } < 0,25 \text{ nach Cohen (1992) stets als Variablen mit schwacher}$$

Effektstärke dar. Die signifikanten Interaktionsvariablen weisen darauf hin, dass sich die Volumenunterschiede geschlechts-, alters- und erkrankungsabhängig voneinander unterscheiden.

3.4 Zusammenhänge zwischen Zytokinen und den Zielvolumina des Gehirns

3. Hypothese: Veränderte Zytokine und die Morphologie stehen in einem statistischen Zusammenhang.
 - ➔ H0-Hypothese: Es gibt keine Korrelation zwischen Zytokinspiegeln und Volumenanteilen.

Rangkorrelation nach Spearman

Mit der Rangkorrelation nach Spearman werden ungerichtete lineare Zusammenhänge zwischen zwei Variablen berechnet. Hierbei liegt der Korrelationskoeffizient stets zwischen -1 und +1. Gleichsinnige Korrelationen sind positiv und gegensinnige negativ, wobei eine perfekte Korrelation dem Wert 1 entspricht. Die LPS- und die anti-CD3/CD28-stimulierten Zytokine können mit diversen Zielvolumina in Verbindung gebracht werden. Im folgenden Datensatz finden sich die signifikanten Korrelationen zwischen Zytokinen und Zielvolumina in den vier Alters- und Geschlechtsklassen.

Männer bis 35 Jahre

LPS-Stimulation

Keine signifikanten Korrelationen

antiCD3/CD28-Stimulation

linker Seitenventrikel

IL10 ($r=0,284$, $p=0,029$, $n=59$)

IL1 β ($r=0,279$, $p=0,033$, $n=59$)

rechte Amygdala

IL17a ($r=-0,298$, $p=0,022$, $n=59$)

Männer ab 36 Jahre

LPS-Stimulation

Nucleus accumbens

IL 10 ($r=0,276$, $p=0,043$, $n=54$)

TNF α ($r=0,268$, $p=0,05$, $n=54$)

IL17a ($r=0,339$, $p=0,012$, $n=54$)

IL6 ($r=0,275$, $p=0,044$, $n=54$)

antiCD3/CD28-Stimulation

Linker Nucleus caudatus

linke Amygdala

IL17a ($r=-0,345$, $p=0,042$, $n=35$)

IL17a ($r=-0,352$, $p=0,038$, $n=35$)

Rechter Nucleus caudatus

rechter Hippocampus

IL17a ($r=-0,387$, $p=0,022$, $n=35$)

IL6 ($r=0,42$, $p=0,012$, $n=35$)

Frauen bis 35 Jahre

LPS-Stimulation

Linker Thalamus

rechter Hippocampus

TNF α ($r=0,229$, $p=0,007$, $n=137$)

IL17a ($r=-0,180$, $p=0,035$, $n=137$)

IL6 ($r=0,250$, $p=0,003$, $n=137$)

rechter Nucleus pallidus

linker Nucleus caudatus

IFN- γ ($r=-0,174$, $p=0,042$, $n=137$)

IL10 ($r=-0,173$, $p=0,043$, $n=137$)

anti-CD3/CD28-Stimulation

linker Seitenventrikel

rechter Seitenventrikel

TNF α ($r=-0,205$, $p=0,043$, $n=98$)

IL1 β ($r=-0,201$, $p=0,047$, $n=98$)

rechter Nucleus pallidus

linker Thalamus

TNF α ($r=-0,255$, $p=0,011$, $n=98$)

IL1 β ($r=-0,199$, $p=0,049$, $n=98$)

Frauen ab 36 Jahre

LPS-Stimulation

rechter Thalamus

TNF α (r=0,205, p=0,041, n=100)

rechtes Putamen

IL17a (r=-0,214, p=0,032, n=100)

linke Amygdala

IL17a (r=-0,197, p=0,049, n=100=)

antiCD3/CD28-Stimulation

rechter Thalamus

IL6 (r=0,347, p=0,002, n=77)

rechtes Putamen

IL6 (r=0,289, p=0,011, n=77)

TNF α (r=0,254, p=0,026, n=77)

linker Hippocampus

IL6 (r=0,306, p=0,007, n=77)

TNF α (r=0,291, p=0,010, n=77)

rechter Hippocampus

IL6 (r=0,265, p=0,020, n=77)

IL17a (r=0,247, p=0,030, n=77)

rechter Nucleus caudatus

IL6 (r=0,247, p=0,031, n=77)

linker Nucleus caudatus

IFN- γ (r=0,231, p=0,043, n=77)

TNF α (r=0,307, p=0,007, n=77)

IL1 β (r=0,277, p=0,015, n=77)

linke Amygdala

TNF α (r=0,238, p=0,037, n=77)

rechte Amygdala

IL1 β (r=0,262, p=0,022, n=77)

IL6 (r=0,268, p=0,018, n=77)

Bei allen berechneten Korrelationen handelt es sich mit $r \geq 0,1$ und $< 0,5$ nach Cohen (1992) um schwache bis mittlere Effektstärken.

Logistische Regression

Mit Hilfe der logistischen Regression kann ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen und einer binär verteilten abhängigen Variable berechnet werden. In diesem Fall wurde überprüft, ob das Alter, das Geschlecht, das Intracerebrallvolumen und die gemessenen Zytokinspiegel signifikante Einflüsse auf die Zielvolumina haben. Hierzu wurde das Zielvolumen in eine binäre Variable mit den Werten $1 \leq \text{Median}$ und $2 > \text{Median}$ umcodiert.

Der Omnibustest bestätigt bei allen nachfolgenden Berechnungen ein signifikantes Gesamtmodell. Exemplarisch folgt der Omnibustest der logistischen Regression mit den nach LPS-Stimulation gemessenen Zytokinen IL6 und IL 10 und dem linken Putamen (Modell: Chi-Quadrat 148,357; $p=0,000$, siehe Tabelle 25).

Nur im Falle einer signifikanten Teststatistik kann die Berechnung fortgeführt werden.

Die Modellgüte, im Sinne einer Anpassung des Modells mit den Daten, entspricht bei den folgenden Berechnungen dem R-Quadrat nach Nagelkerke (siehe exemplarisch

Tabelle 26). Anhand der Formel $f = \sqrt{\frac{R^2}{1-R^2}}$ nach Cohen (1992) ergeben sich stets starke Effektstärken.

Logistische Regression mit ICV als Kovariate

Linkes Putamen

Vorhersagewert mit IL10_LPS:

- gesamtes Rechenmodell: 76,5 %
- verkleinertes Zielvolumen: 77,2 %
- vergrößertes Zielvolumen: 75,7 %

Es zeigt sich, dass die Variablen Alter (Wald = 40,830; $p = 0,000$), Geschlecht (Wald = 7,192; $p = 0,07$), ICV (Wald = 36,246; $p = 0,000$) und IL10 (Wald = 6,821; $p = 0,009$) signifikante Einflüsse auf die Ausprägung des Zielvolumens im Bereich des linken Putamens haben. Bei IL10 liegt 1 vollständig außerhalb des Konfidenzintervalls, sodass hier von einem relevanten Einfluss auf das Zielvolumen ausgegangen werden kann.

Bei einer Zunahme von IL10 um eine Einheit, fällt die relative Wahrscheinlichkeit um 2,4 % ($\text{Exp}(B) = 0,976$) für ein vergrößertes Zielvolumen (siehe Tabelle 27).

Rechtes Putamen

Vorhersagewert mit IL10 LPS:

- gesamtes Rechenmodell: 77,2 %
- verkleinertes Zielvolumen: 77,8 %
- vergrößertes Zielvolumen: 76,7 %

Neben Alter (Wald = 54,047; $p = 0,000$), Geschlecht (Wald = 7,455; $p = 0,06$) und ICV (Wald = 32,455; $p = 0,000$) hat IL10 (Wald = 4,922; $p = 0,027$) signifikante Einflüsse auf die Ausprägung des Zielvolumens im Bereich des rechten Putamens.

Bei einer Zunahme von IL10 um eine Einheit, fällt die relative Wahrscheinlichkeit um 2,1 % ($\text{Exp}(B) = 0,979$) für ein vergrößertes Zielvolumen (siehe Tabelle 28).

Vorhersagewert mit TNF α LPS:

- gesamtes Rechenmodell: 79,6 %
- verkleinertes Zielvolumen: 78,5 %
- vergrößertes Zielvolumen: 80,6 %

Neben einem signifikanten Alter, Geschlecht und ICV ist TNF α (Wald = 4,919; $p = 0,027$) eine signifikante Variable im Bezug auf die Ausprägung des Zielvolumens im Bereich des rechten Putamens.

Steigt TNF α um eine Einheit an, so sinkt die relative Wahrscheinlichkeit um 0,6 % ($\text{Exp}(B) = 0,994$) für ein vergrößertes Zielvolumen (siehe Tabelle 29).

Linker Nucleus accumbens

Vorhersagewert mit IL10 anti-CD3/CD28:

- gesamtes Rechenmodell: 66,5 %
- verkleinertes Zielvolumen: 64,4 %
- vergrößertes Zielvolumen: 68,7 %

Neben Alter (Wald = 20,810; $p = 0,000$) und Geschlecht (Wald = 4,376; $p = 0,036$) erweist sich auch hier IL10 (Wald = 5,683; $p = 0,017$) als signifikante Variable.

Steigt IL10 um eine Einheit, sinkt die Wahrscheinlichkeit für Laccumb = 2 um 5,4 % ($\text{Exp}(B) = 0,946$) (siehe Tabelle 30).

Logistische Regression mit normierten Volumina

(Zielvolumen L_{accumb_norm} entspricht dem Quotient

aus dem linken Nucleus accumbens und dem ICV)

Linker Nucleus accumbens

Vorhersagewert mit IL10 antiCD3/CD28:

- gesamtes Rechenmodell: 64,3 %
- verkleinertes Zielvolumen: 58,5 %
- vergrößertes Zielvolumen: 70,1 %

Die Variable IL10 hat mit (Wald = 4,864; $p = 0,027$) einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung des Zielvolumens.

Die Wahrscheinlichkeit für ein vergrößertes Zielvolumen sinkt mit jeder Steigerung von IL10 um eine Einheit um 4,8 % ($\text{Exp}(B) = 0,952$) (siehe Tabelle 31).

Rechter Globus pallidus

Vorhersagewert mit IL10 antiCD3/CD28:

- gesamtes Rechenmodell: 71,7 %
- verkleinertes Zielvolumen: 74,1 %
- vergrößertes Zielvolumen: 69,4 %

Mit einer Signifikanz von (Wald = 3,938; $p = 0,047$) hat das Level von IL10 deutliche Auswirkungen auf die Ausprägung des Zielvolumens.

Eine Steigerung von IL10 um eine Einheit senkt die Wahrscheinlichkeit für $R_{pal} = 2$ um 4,6 % ($\text{Exp}(B) = 0,954$) (siehe Tabelle 32).

4 Diskussion

4.1 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Dissertation konnten die drei aufgestellten Hypothesen bestätigen.

1. Hypothese – Verändertes Zytokinprofil bei affektiv erkrankten Probanden – :

Grundsätzlich sollten die Konzentrationen der gemessenen Zytokine bei einer ausreichenden Anzahl an Probanden eine Normalverteilung ergeben. In diesem Fall konnte aus messtechnischen Gründen nur der Bereich 5pg/ml – 10.000pg/ml abgebildet werden. Durch die Zuordnung von Ober- und Untergrenzen kann die Verteilung stark verzerrt und eine Normalverteilung aufgehoben werden. Ferner wären vermutlich weitaus mehr Probanden notwendig, um eine ausreichende Normalverteilung zu erreichen. Aus diesem Grund musste auf den nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Test zurückgegriffen werden.

Bei diesem Test ist es nicht möglich, das Alter bzw. das Geschlecht als Kovariaten einfließen zu lassen. Nach Verifizierung der alters- und geschlechtsabhängigen Zytokinveränderungen wurde daher eine Stratifizierung nach Alter (1=bis 35 Jahre; 2=ab 36 Jahre) und Geschlecht (1=Mann; 2=Frau) durchgeführt. Anschließend konnten signifikante Unterschiede der durchschnittlichen Zytokinlevel zwischen gesunden und erkrankten Probanden festgestellt werden. Nach der Stratifizierung der Teilnehmer nach Alter, Geschlecht und Diagnose befanden sich teilweise nur sehr wenige Probanden in den unterschiedlichen Gruppen. Deshalb wurden nur die beiden größten Subgruppen (Gesunde ohne Risikofaktoren gegen depressiv erkrankte Probanden) und alle affektiv Erkrankten zusammengefasst gegen alle Gesunden miteinander verglichen. Hier befanden sich trotz Differenzierung immer noch genügend Personen in jeder Gruppe, um valide Ergebnisse erzielen zu können.

Überraschenderweise konnten auf diese Weise bei den Männern weder nach LPS-Stimulation noch nach Stimulation mit antiCD3/CD28 keine signifikanten Unterschiede im Zytokinprofil nachgewiesen werden. Männer schütteten nach Stimulation im Durchschnitt mehr Zytokine als Frauen aus und verzeichnen in höherem Alter einen weniger starken Abfall der Zytokinkonzentrationen. Scheinbar ist die Zytokinproduktion konstanter und weniger von Alter, Stress oder affektiven Erkrankungen abhängig.

Im Gegensatz dazu schütteten gesunde Frauen bis 35 Jahre nach LPS-Stimulation signifikant mehr IL1- β , IFN- γ und IL17- α aus, als affektiv erkrankte Frauen desselben Alters. Auch nach Stimulation mit antiCD3/CD28 lagen die durchschnittlichen Werte von TNF- α , IL1- β und IL12p70 bei gesunden Frauen signifikant über denen der erkrankten Frauen dieser Alterskategorie. Bei gesunden Frauen der oberen Altersstufe übertraf nach LPS-Stimulation das IFN- γ -Niveau das Zytokin-Niveau der erkrankten Frauen. Die Konzentrationen der Zytokine IL4, IL5 und IL13 wurden initial für den Nachweis der Allergiker herangezogen. Nach Ausschluss der Allergiker sind diese Zytokine nun in den meisten Fällen nicht mehr in quantifizierbarer Menge vorhanden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Immunzellen der affektiv erkrankten Probandinnen bis 35 Jahre eine signifikant verminderte Fähigkeit besitzen, nach Stimulation Zytokine freizusetzen. Dies betrifft sowohl eine unspezifische Stimulation mittels LPS über den Toll-Like-Rezeptor, als auch die spezifische T-Zell-Stimulation mittels antiCD3/CD28-Antikörper.

Eine mögliche Erklärung könnte ein supprimiertes Immunsystem durch Nebeneffekte affektiver Erkrankungen wie z.B. ein Hyperkortisolismus sein (Sudheimer et al. 2014, 2). Des Weiteren könnte eine chronische Überstimulation der Immunzellen zu einer Herunterregulation der Signalwege und somit zu einer Resistenz gegenüber externen Stimuli geführt haben. In der neueren Literatur wird für dieses Phänomen der Begriff „exhausted T-Cell“ (engl. erschöpfte T-Zelle), als Beschreibung für ein Versagen der Zytokinausschüttung nach chronischer Überanspruchung, verwendet (Wherry 2011, Wu u. Shi 2017, Wang et al. 2017, Man et al. 2017).

Auf der anderen Seite wurden von Dantzer und Kollegen die Mechanismen des „Primings“ beschrieben. Hierbei kommt es nach Exposition durch den „Priming“ Stimulus IFN bei Makrophagen im Verlauf zu einer verstärkten Immunantwort nach LPS-Exposition. Hierfür wird eine Hochregulation der Toll-Like-Rezeptoren, weiterer Signalmoleküle und Transkriptionsfaktoren verantwortlich gemacht (Dantzer et al. 2008).

2. Hypothese – Veränderte Hirnmorphologie bei affektiv erkrankten Probanden – :

Durch die überwiegende Normalverteilung der Hirnvolumendaten konnte eine mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Testung des Einflusses von Alter (Jung=bis 35 Jahre; Alt=ab 36 Jahre), Geschlecht (Mann; Frau) und Diagnose (gesunde Probanden; depressive Probanden; affektiv erkrankte Probanden) durchgeführt werden. Einerseits wurde mit dem Intracerebrallvolumen als Kovariate, andererseits mit einem auf das ICV bezogenen Zielvolumen gerechnet.

Bei beiden Seitenventrikeln, dem Thalamus und der Amygdala beidseits, dem linken Nucleus caudatus, dem rechten Nucleus accumbens und dem linken Hippocampus konnten signifikante Einflüsse der Diagnose auf das Zielvolumen berechnet werden. Die Seitenventrikel nehmen sowohl bei den gesunden Probanden, als auch bei den depressiv Erkrankten im Alter an Volumen zu. Die linke Thalamusregion ist bei depressiv erkrankten Probanden leicht vergrößert, nimmt jedoch im Alter in gleichem Ausmaß wie bei den Gesunden an Volumen ab.

Im Gegensatz hierzu präsentieren die Amygdala beidseits, der Nucleus accumbens rechts und der Nucleus caudatus links bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden eine verstärkte Abnahme des Volumens im Alter. Ähnlich verhält es sich mit dem linken Hippocampus. Während das Volumen bei gesunden Probanden im Alter zunimmt, lässt sich bei depressiven Probanden ein gegensätzlicher Trend mit einer Abnahme des Volumens beobachten.

Hieraus lassen sich auch die signifikanten Interaktionsfaktoren, die aus der Kombination des Alters, Geschlechts und des Krankheitsstatus entstehen, erklären. Diese Beobachtung bestätigt die Hypothese, dass die Volumenreduktion kein akut eintretendes Ereignis darstellt, sondern geschlechtsabhängig und im Laufe des Alterns bzw. des Krankheitsprozesses zum Vorschein tritt.

3. Hypothese – Zusammenhänge zwischen Zytokinen und Hirnmorphologie – :

Durch die Rangkorrelation nach Spearman konnten viele signifikante Korrelationen zwischen Zytokinen und den Zielregionen berechnet werden. Der Spearman-Parameter kann lineare Zusammenhänge zwischen zwei Variablen abbilden. In Anbetracht der Menge an signifikanten Korrelationen ist es fraglich, dass in diesem Fall ein linearer Zusammenhang vorliegt und, dass der Spearman-Parameter ein geeignetes Mittel für die Darstellung einer Assoziation dieser Variablen darstellt. Aus diesem Grund sollten die signifikanten Korrelationen lediglich als Hinweis für weitere Berechnungen genutzt werden.

In den nachfolgend durchgeführten logistischen Regressionen konnten signifikante Einflüsse des regulatorischen Zytokins IL10 auf die Ausprägung der Zielvolumina im Putamen beidseits, des linken Nucleus accumbens und des rechten Globus pallidus berechnet werden. Das Zytokin TNF α stellte eine signifikante Variable im Modell mit der Zielvariable des rechten Putamens dar. Je höher die Konzentration dieser beiden Zytokine nach Stimulation, desto geringer die Wahrscheinlichkeit für ein vergrößertes Zielvolumen.

Die Beobachtung der Variable TNF α unterstützt die These einer Volumenreduktion durch proinflammatorische Zytokine. Hier wurden in der Literatur Einschränkungen in der Neurogenese, Verminderung der synaptischen Plastizität oder gar zytotoxische Wirkungen beschrieben (McAfoose u. Baune 2009, 360, Stockmeier et al. 2004). Andererseits sind erhöhte TNF α -Werte nach Stimulation mit antiCD3/CD28 bei jungen gesunden Frauen erhöht, die „noch“ keine Volumenminderungen aufweisen.

Viel öfter konnte eine volumenmindernde Wirkung des regulatorischen Zytokins IL10 berechnet werden. Vor dem Hintergrund einer allgemeinen immunregulatorischen Wirkung von IL10 widerspricht diese Beobachtung in der ersten Betrachtung der oben genannten These. Es sollte jedoch bedacht werden, dass Zytokine im ZNS durchaus andere Funktionen ausüben, als bei immunologischen Vorgängen der Peripherie (McAfoose und Baune 2009, 364). Somit könnte ein Einfluss von IL10 trotz eigentlicher regulatorischer Wirkung erklärt werden.

4.2 Ursachen erhöhter inflammatorischer Parameter

Der Einfluss von Stress und Umweltfaktoren auf das Immunsystem ist bereits von vielen hochkarätigen Forschergruppen erforscht worden z.B. (Pfefferle et al. 2010, 108). Im Folgenden steht vor allem die Ursache erhöhter Zytokine im Vordergrund. Es wurden in diesem Bereich bereits viele wissenschaftliche Arbeiten mit erhöhten Entzündungsparametern im Plasma bei affektiven Erkrankungen veröffentlicht.

So konnten im Mausmodell bereits psychosoziale Stressoren erhöhte IL6 und IL1 β Level provozieren. Auch ihre Expression im präfrontalen Cortex und Hippocampus wurde hierdurch gesteigert (Audet u. Anisman 2013, 3). Ebenso konnte bei Frauen, die über viel interpersonellen Stress berichteten, vermehrt der proinflammatorische Transkriptionsfaktor NF-kappaB und nach LPS-Stimulation der Leukozyten erhöhte IL6-Emission beobachtet werden (Loftis et al. 2010).

Zu den zellulären Mechanismen, die Stress in Zytokine umwandeln, gehören »danger associated molecular patterns« (DAMPs) und Inflammasome (Felger u. Lotrich 2013). Laut den Forschern werden DAMPS (z. B. ATP, Harnsäure oder das Hitzeschock-Protein-72) während einer Stressreaktion freigesetzt und stimulieren den Multiproteinkomplex NLRP3 Inflammasom. Dieses wird in Anwesenheit von LPS aktiviert und steigert die Caspase-1-Aktivität. Hierdurch werden IL1 β , IL18 und IL33 in ihre aktiven Formen umgewandelt und können die Freisetzung weiterer Zytokine forcieren (Singhal et al. 2014).

Selbstverständlich sollten auch chronisch entzündliche und infektiöse Erkrankungen, die bei den Erkrankten zu einem erhöhten proinflammatorischen Level führen, berücksichtigt werden (Audet u. Anisman 2013, 12, Schiepers, Olga J G et al. 2005, 201–217). Als weitere Ursache wurde ein gestörter Schlafrhythmus, wie er bei Depressionen vorkommt, beschrieben. Hierbei konnten erhöhte proinflammatorische Zytokine wie IL6 oder TNF α nachgewiesen werden.

Von denselben Autoren wurde auch Fettgewebe als Quelle proinflammatorischer Zytokine diskutiert. Ferner sei schlechte Ernährung nicht nur Grund für vermehrt Fettgewebe, sondern begünstige durch beinhalten Toxine und Allergene auch eine zunehmende Darmbesiedelung durch schädigende Bakterienspezies. Diese förderten entzündliche Reaktionen. Somit sei der Darm mit seinen dendritischen Zellen und T-Zellen eine wichtige Quelle für systemisch messbare Entzündungsparameter.

Von den Autoren wurde zudem auf eine Arbeit von Raison und Miller aus dem Jahre 2013 verwiesen, welche single-nucleotide-polimorphisms bei entzündungs-assoziierten Genen nachwiesen und mit Depressionen assoziierten. Dieser Sachverhalt einer verstärkten inflammatorischen Antwort auf diverse Pathogene wurde als Überlebensvorteil und damit evolutionärer Genese diskutiert (Felger u. Lotrich 2013). Durch eine Stressreaktion werden multiple Hirnregionen aktiviert. Videbach und Ravnkilde diskutierten eine durch belastende Lebensereignisse und Cortisol vermittelte verminderte Inhibition der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) durch den Hippocampus (2004). Gold und Kollegen beschrieben eine regulatorische Wirkung der Amygdala, die aktivierte Regionen des limbischen und hypothalamischen Systems, sowie des Hirnstamms moduliert. Beispielsweise sei die Amygdala ein starker Stimulus der HPA-Achse, des sympathischen Nervensystems und interagiere mit dem Ceruleus-Norepinephrin-System (Gold 2015).

Neben einzelnen Hirnregionen wurden von Olga Schiepers und Kollegen auch diverse Neurotransmittersysteme, die einen fördernden oder supprimierenden Effekt auf den hypothalamischen Regelkreis der CRH-ACTH-Cortisol-Achse ausüben, beschrieben. So seien Acetylcholin, Noradrenalin und Dopamin Stimulatoren der Hypothalamuszellen, wohingegen Serotonin einen supprimierenden Effekt hierauf ausübe (2005, 201–217).

Eine weitere Forschergruppe beschrieb die multiplen Einflüsse der Zytokine auf das Glukokortikoid-System. IL1 β und IL6 haben demnach eine aktivierende Wirkung auf die HPA-Achse. Ferner können fieberinduzierende Zytokine im Plasma gebundene Glukokortikoide freisetzen und somit ihre Bioverfügbarkeit steigern oder durch Interaktion mit dem Glukokortikoid-Rezeptor die Wirkung beeinträchtigen. Auf der anderen Seite werden auch die weitreichenden immunsupprimierenden Wirkungen mit verminderter Transkription inflammatorischer Zytokine durch chronische Glukokortikoid-Exposition beschrieben (Sudheimer et al. 2014, 2). Dass eine chronische Übererregung der Hypophyse durch Zytokine zu einer vermehrten Glukokortikoid-Rezeptor-Resistenz führt, wurde von Dantzer und Kollegen diskutiert. Folglich würde der inhibitorische Effekt auf die Zytokinproduktion und deren Wirkung nicht mehr greifen. Hierdurch würde ein Teufelskreis mit vermehrter CRH-Freisetzung angetrieben, der zu einem stetigen Anstieg der Stress-Effektoren führe (2008).

Letztlich muss auch der hormonelle Einfluss beider Geschlechter auf die Immunantwort berücksichtigt werden. Während bei Männern ein eher konstanter Hormonspiegel vorherrscht, müssen bei Frauen die unterschiedlichen Zyklusphasen oder die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva als Kovariaten berücksichtigt werden (Kim et al. 2007, 1050).

4.3 Zugriff peripherer Entzündungsmediatoren auf das ZNS

Die in dieser Dissertation gemessenen Zytokine wurden von Leukozyten einer peripher venösen Blutprobe exprimiert. Eine relevante Einflussnahme auf die Ätiopathogenese affektiver Erkrankungen setzt Wege der Interaktion zwischen peripheren Zytokinen mit dem ZNS voraus. Diese „Immune-to-brain-communication“ betrifft diverse mitunter noch nicht sehr weit erforschte Mechanismen.

Zum einen wurden sogenannte „leaky regions“ (engl. undichte Regionen) der zirkumventrikulären Organe als Passagemöglichkeit diskutiert (Felger u. Lotrich 2013). Ein weiterer Pfad scheinen aktive Transportproteine der Bluthirnschranke zu sein (Watkins et al. 1995). Des Weiteren beschrieben Watkins und Kollegen ein Binden an Gefäßendothel, wodurch weitere Mediatoren (z.B. Zytokine, PGE₂, NO) freigesetzt werden und Signale in das Gehirn weitergeleitet werden können.

Mitunter können periphere Zytokine auch über die „neural route“ (engl. neurale Route) Informationen in das ZNS weitergeben. So beschrieben viele Forschergruppen eine periphere Umwandlung der chemischen Zytokinwirkung in elektrische Signale, die über vagale Afferenzen in diverse Hirnregionen und Hirnkerne weitergeleitet werden (Watkins et al. 1995, Felger u. Lotrich, Khairova et al. 2009, Postal u. Appenzeller 2015, 31). Somit wäre es möglich, dass die Regionen durch die schnelle vagale Übertragung im Bezug auf eine Zytokinproduktion und Zytokinwirkung sensibilisiert werden und im Anschluss über die langsameren Transportwege ein zentrales Abbild der peripheren Entzündung generiert wird (Dantzer et al. 2008).

Selbstverständlich gibt es auch Zustände mit gestörter Blut-Hirn-Schranke, bei der es zu einem Übertritt von peripheren Entzündungsparametern in das ZNS kommen kann. Hier wurde von Schiepers und Kollegen die autoimmune ZNS-Erkrankung Multiple Sklerose erwähnt (2005, 201–217). Doch auch weitere Leiden, wie z.B. Schlaganfälle, Tumoren oder Abszesse wären hier denkbar.

Eine weitere Möglichkeit ist eine durch Zytokine veränderte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, die weiteren Substanzen Zugang zum Gehirn ermöglichen könnte (Watkins et al. 1995). Cortisol hingegen gelangt durch seine lipophilen Eigenschaften auch ohne diese Voraussetzungen in das ZNS und kann durch intrazelluläre Rezeptoren Effekte (z.B. eine veränderte Genexpression) ausüben (Sudheimer et al. 2014, 1).

Es sollte zudem erwähnt werden, dass während einer systemischen Entzündungsreaktion periphere Immunzellen (z. B. Mastzellen) rekrutiert und aktiviert werden können, in das Hirnparenchym einwandern und dort Zytokine produzieren können (Felger u. Lotrich 2013, Skaper u. Facci 2012, 3313, Baune et al. 2012, 655).

Der Ursprung der Zytokine sind jedoch keineswegs nur Immunzellen peripherer Herkunft. Die proinflammatorischen Zytokine $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$, IL6 , $\text{IFN}\gamma$ und IL17 sowie deren Rezeptoren werden konstitutiv in diversen Hirnregionen exprimiert (Khairova et al. 2009, Waisman et al. 2015, Baune et al. 2012, 655). Im zentralen Nervensystem sind aktivierte Mikroglia-Zellen und Astrozyten die Hauptquelle von Zytokinen (Singhal et al. 2014, Skaper u. Facci 2012, 3312, Audet u. Anisman 2013, 3, McAfoose u. Baune 2009, 358, Zheng et al. 2015). Tritt beispielsweise das Zytokin $\text{IL1}\beta$ in erhöhter Konzentration auf, verstärkt es die Expression und Freisetzung anderer Zytokine. Somit kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung im Falle einer Entzündungsreaktion (Felger u. Lotrich 2013, Schiepers, Olga J G et al. 2005, 201–217).

4.4 Zytokine im Zusammenspiel zentralnervöser Hirnfunktionen

Neben den Ursachen für erhöhte inflammatorische Parameter und ihrem Zugang zum zentralen Nervensystem, sind ihre Auswirkungen auf das komplexe Zusammenspiel zentralnervöser Funktionen und Strukturen für das Verständnis der Ätiopathogenese dieser Form von affektiven Erkrankungen essentiell.

Die Forschergruppe um McAfoose und Baune beschrieben, dass Zytokine im ZNS andersartige Funktionen als bei Entzündungen ausüben (2009, 364). Viele dieser Effekte werden über Rezeptoren vermittelt, die in diversen Hirnregionen (u. A. im Hypothalamus, Hippocampus und im Cortex) nachgewiesen werden konnten (Loftis et al. 2010, Watkins et al. 1995, Sudheimer et al. 2014, 1). Die Richtung des Effektes hängt hierbei unter anderem vom Subtyp des Rezeptors, vom Aktivierungsstatus, vom Lokalisationsmuster der Rezeptoren und den nachfolgenden Effektoren ab (Baune et al. 2012, 658). McAfoose und Baune beschrieben die TNF -Rezeptoren p55 und p75 , welche einerseits Caspasen aktivieren und die Apoptose einleiten und andererseits entgegengesetzt wirken können indem sie das Überleben der Zelle fördern (McAfoose und Baune 2009, 360, Baune et al. 2012, 658). Ebenso wird vermutet, dass über den Rezeptor P2x7 die sogenannte „sickness behaviour“ oder gar Depressionen und kognitive Dysfunktionen vermittelt werden können (McAfoose u. Baune 2009, 361).

Nicht nur die Rezeptoren, sondern auch die Höhe der exprimierten Zytokine lenken den Effekt in eine neuroprotektive oder neurodestruktive Richtung (Audet u. Anisman 2013, 10). Da TNF α ein Regulator für die synaptische Plastizität zu sein scheint, wird vermutlich eine genaue Balance zwischen zu niedrigen und zu hohen Zytokinkonzentrationen für eine normale Hirnfunktion benötigt. Auch für IL1 konnte ein Zusammenhang zwischen Erinnerungsvermögen und der Höhe des Zytokins nachgewiesen werden. Während zu niedrige oder zu hohe Konzentrationen mit eingeschränktem Testresultat einhergingen, konnten leicht erhöhte Werte die besten Resultate erzielen (Khairova et al. 2009).

Als wichtiger Baustein der Signalwege von Zytokinen wird der Transkriptionsfaktor NF- κ B beschrieben. Er wird als Bedeutend für die Hirnentwicklung und Neuroplastizität angesehen (Khairova et al. 2009, Loftis et al. 2010). Eine veränderte Hirnmorphologie wird häufig in Verbindung mit verminderten Wachstumsfaktoren BDNF, NGF, FGF-2 und VEGF gebracht, die durch Zytokine oder Cortisol beeinflusst werden können (Stockmeier et al. 2004, Audet u. Anisman 2013, 10, Bijanki et al. 2014). Diese Faktoren sind für Neurogenese, das Überleben von Stammzellen, ihre Differenzierung und die Reifung der Dendriten und Axone mit synaptischen Verbindungen verantwortlich (Gold 2015). Somit könnten depressive Symptome auch durch eine Volumenminderung bestimmter Hirnareale hervorgerufen werden (Stratmann et al. 2014).

In diesem Zusammenhang diskutierten McAfoose und Baune in ihrem Paper die zellulären und molekularen Theorien „Hebbian synaptic plasticity“, „homeostatic synaptic plasticity“ und Neurogenese, die das morphologische Korrelat der Festigung von Erinnerungen beschreiben könnten. Die Theorien beinhalten die Begriffe „long-time-potentiation“ bzw. „long-time-depression“ (lang-Zeit-Potenzierung/Unterdrückung), die eine Verstärkung oder Schwächung synaptischer Verbindungen durch vermehrte oder verminderte Aktivität beschreiben (McAfoose und Baune 2009, 357, Zheng et al. 2015). Die mikroskopischen Veränderungen, die Ausdruck einer eingeschränkten synaptischen Plastizität darstellen und zu einer Volumenreduktion führen, sind Verlust von Neuropil und Prozesse der Gliazellen (Audet u. Anisman 2013, 10).

Durch funktionelle MRT-Bildgebung konnte in Hirnregionen mit morphologischen Veränderungen in depressiven Episoden ein Hypermetabolismus nachgewiesen werden (Price u. Drevets 2010, 203–204). Baune und Kollegen verwiesen auch auf oxydativen Stress, der durch TNF ausgelöst und von Astrozyten und Mikroglia über reaktive Moleküle vermittelt wird (Baune et al. 2012, 658).

Von weiteren Forschergruppen werden Einflüsse auf die Neurotransmittersysteme beschrieben (Gold 2015). So werde von $\text{TNF}\alpha$ der Glutamattransport in Astrozyten inhibiert und die Oberflächendichte von AMPA-Rezeptoren erhöht. Hierdurch steige die extrazelluläre Glutamatkonzentration an, wodurch das Risiko einer zelltoxischen Wirkung erhöht werde (Baune et al. 2012, 655, McAfoose u. Baune 2009, 360).

Ein weiterer Mechanismus, ist die Aktivierung des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) durch $\text{TNF}\alpha$ oder $\text{IFN-}\gamma$, welches Tryptophan im Kynureninstoffwechsel abbaut (Audet u. Anisman 2013, 5). Der verstärkte Abbau von Tryptophan führt somit zum bekannten Serotonindefizit bei affektiven Erkrankungen (Schiepers, Olga J G et al. 2005, 201–217, Dantzer et al. 2008). Ferner können die NMDA-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Kynureninsäure), Agonisten (z.B. Quinolinsäure) und Hydroxykynurenin gebildet werden, die die Glutamatfreisetzung beeinflussen sowie oxydativen Stress, mitochondriale Dysfunktion und neurotoxische Wirkungen auslösen (Audet u. Anisman 2013, 5, Postal u. Appenzeller 2015, 31, Dantzer et al. 2008, Allison u. Ditor 2014).

Loftis und Kollegen berichten von einer gesteigerten 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin-Synthese. Dieses Molekül dient als Kofaktor einiger Monooxygenasen und ist dadurch auch an der Biosynthese des Neurotransmitters Serotonin sowie der Katecholamine Dopamin, Epinephrin und Norepinephrin beteiligt (2010).

Die Forschergruppe um Allison und Ditor beschrieben zudem eine durch $\text{IFN-}\gamma$, $\text{IFN-}\alpha$, $\text{IL1}\beta$ und $\text{TNF}\alpha$ gesteigerte Funktion der Serotonintransporter (SERT), die zu einem Mangel dieses Transmitters im synaptischen Spalt führt (Allison u. Ditor 2014). Im Kontext der Zytokinwirkungen auf die Neurotransmittersysteme gibt es Hinweise darauf, dass Antidepressiva durch eine Modulation der Zytokineffekte ihre Wirkungen erzielen können (Khairova et al. 2009).

4.5 Integration der eigenen Studie in die Forschungslandschaft und Ausblick

Vor dem oben beschriebenen wissenschaftlichen Hintergrund stellt diese Forschungsarbeit sicherlich einen nur kleinen weiteren Baustein im Verständnis der komplexen Ätiopathogenese affektiver Erkrankungen dar. Dennoch konnte durch die Stärken dieser Arbeit, den modernen Messmethoden via Durchflusszytometrie und 3-Tesla-MRT in Kombination mit der relativ hohen Anzahl an Probanden mit unterschiedlichen affektiven Erkrankungen, ein neuartiger Ansatz geleistet werden.

Durch den Ausschluss chronisch entzündlicher Erkrankungen wurden immunologische Störeffekte vermieden und somit ein genaueres Ergebnis erzielt. Die außerhalb des Messbereichs liegenden Werte von IL6 und TNF α konnten durch eine 1:10 Verdünnung bestimmt werden. Ferner bietet die Durchflusszytometrie einige Vorteile gegenüber der herkömmlichen ELISA-Methode, indem aus weniger Probenmaterial in kürzerer Zeit mehr Proteine gemessen werden können (Bomert et al. 2011, 1). Die hohe Feldstärke des MRT garantiert eine sehr hohe Ortsauflösung und eine schnelle Bildgenerierung, die zu weniger Bewegungsartefakten führt.

Dennoch müssen auch einige Limitationen erwähnt werden. Zunächst können durch ein Fall-Kontroll-Studiendesign keine kausalen Nachweise zwischen inflammatorischen Parametern und morphologischen Charakteristika hervorgebracht werden können (Dantzer et al. 2008). Hierzu bieten sich das geplante „Follow-up“ in der MACS oder neu angelegte longitudinale Studien an. Mit den neu erhobenen Daten könnten longitudinale Studiendesigns die Auswirkungen inflammatorischer Parameter auf die Hirnmorphologie in einem zeitlichen Zusammenhang betrachten. Der Nachweis von signifikanten Assoziationen von IL10 und TNF α mit der Ausprägung des Putamens, des Nucleus accumbens und des Globus pallidus können daher nicht eine Ursache-Wirkungs-Beziehung interpretiert werden, sondern lediglich als Anhaltspunkt für zukünftige Forschungsvorhaben dienen. Weiterhin konnte durch das „Limit of quantifikation“ messbedingt keine Normalverteilung der Zytokinkonzentrationen erreicht werden. Die daraus resultierende erforderliche Stratifizierung führte zu einer deutlichen Verkleinerung der Erkrankungsgruppen, weshalb nur Gesunde gegen Erkrankte oder Gesunde gegen Depressive getestet werden konnten.

Durch andere technische Voraussetzungen bzw. höhere Probandenzahlen könnten zukünftige Forschergruppen dieses Problem umgehen. Zwar wurden chronisch entzündliche Erkrankungen ausgeschlossen, aber die immunologischen Einflüsse des Rauchens und der antidepressiven Medikation konnten in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

Es muss herausgefunden werden, ob das Immunsystem bei allen affektiv Erkrankten eine auslösende und aufrechterhaltende Rolle spielt und nur manchmal nachweisbar ist oder, ob tatsächlich nur bei einem Teil der Patienten diese Ätiologie vorliegt. Nur durch das Verständnis der molekularen Mechanismen affektiver Erkrankungen ist es möglich, diese analog zu bereits besser verstandenen somatischen Erkrankungen nach ihrem Entstehungsmechanismus zu klassifizieren. Zudem ergäbe dies die Möglichkeit biologisch messbare Parameter (z. B. Zytokine oder die Hirnmorphologie) zur Diagnostik, Klassifizierung und Therapiekontrolle heranzuziehen.

Obgleich schon viele Wirkungen von Zytokinen auf die Hirnfunktion und Morphologie nachgewiesen werden konnten, müssen diese für einen gezielten Behandlungsansatz noch genauer verstanden werden. Nur so wäre es möglich, effektive und effiziente Behandlungsmethoden für die Patienten zu entwickeln, die nicht nur gesamtgesellschaftliche Kosten sparen würden, sondern ebenfalls millionenfaches Leiden verkürzen könnten.

*„Zum Beispiel nur: noch niemand konnt' es fassen,
Wie Seel' und Leib so schön zusammenpassen,
So fest sich halten, als um nie zu scheiden,
Und doch den Tag sich immerfort verleiden.“*

(Johann Wolfgang von Goethe 1833)

5 Zusammenfassungen

5.1 Zusammenfassung

Psychiatrische Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis verursachen neben erheblichem individuellem Leid ebenso immense gesamtgesellschaftliche Schäden. Zur weiteren Erforschung dieser multifaktoriell verursachten Störungen werden im Rahmen der DFG geförderten *Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Studie* (MACS) diverse genetische und molekulare Entstehungs- und Aufrechterhaltungsmechanismen untersucht. Zusätzlich zu neuen Behandlungsansätzen verfolgt die Forschungsgemeinschaft die Ziele, messbare Bioparameter als Ansatz für diagnostische Klassifizierungen sowie zur Therapiekontrolle zu entwickeln. Diese Dissertation verfolgt die Ziele, veränderte immunologische Parameter und hirnmorphologische Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Teilnehmern nachzuweisen und diese in einen statistischen Zusammenhang zu bringen.

Hierzu wurden bei 609 Teilnehmern der MACS periphervenöse Blutproben mit Lipopolysaccharid (LPS) und anti-CD3/CD28-Antikörpern inkubiert. LPS induziert eine allgemeine proinflammatorische Immunantwort, wohingegen antiCD3/CD28-Antikörper eine T-Zell-spezifische Reaktion hervorrufen. Die ausgeschütteten Zytokine konnten via Durchflusszytometrie (Cytometric Bead Array, CBA) quantifiziert werden und spiegeln die allgemeine Kapazität und Reagibilität des Immunsystems wieder. Zusätzlich wurden Volumendaten diverser Zielstrukturen des zentralen Nervensystems, die mithilfe eines 3-Tesla-Magnetresonanztomographen bestimmt wurden, für diese Dissertation zur Verfügung gestellt.

Während gesunde und erkrankte Männer nahezu identische Immunantworten zeigen, exprimieren gesunde Frauen signifikant höhere Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine (IL1- β , TNF- α , IFN- γ , IL17- α und IL12p70) als affektiv erkrankte Frauen. Hirnmorphologische Unterschiede lassen sich in bei den Seitenventrikeln, dem Thalamus und der Amygdala beidseits, dem linken Nucleus caudatus, dem rechten Nucleus accumbens und dem linken Hippocampus berechnen. Bei diesen Regionen stellen sich die Interaktionsfaktoren, die sich aus der Diagnose, dem Alter und/oder dem Geschlecht zusammensetzen, als signifikant dar. Ferner erweisen sich die Zytokine IL10 und TNF- α in der logistischen Regressionsanalyse als signifikante Einflussvariablen im Bezug auf die Zielvolumina: das Putamen beidseits, der linke Nucleus accumbens und der rechte Globus pallidus.

Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung einer Schlüsselrolle des Immunsystems in der Ätiopathogenese affektiver Erkrankungen, die von vielen Forschergruppen bereits formuliert wurde. So konnten bereits Ursachen erhöhter Immunparameter, diverse Mechanismen der Interaktion mit dem ZNS und vielseitige Effekte der Zytokine auf die Hirnfunktion und die Hirnstruktur nachgewiesen werden. Diese Arbeit kann bedingt durch ihr Querschnittsdesign zwar keine Kausalbeziehung zwischen Zytokinen und Hirnvolumen nachweisen, liefert durch die signifikanten Assoziationen jedoch deutliche Anhaltspunkte für volumenreduzierende Effekte der Zytokine.

Follow-Up-Untersuchungen oder andere longitudinale Studien sollten die immunmodulierenden Effekte der antidepressiven Medikation sowie des Rauchens mitberücksichtigen. Möglicherweise finden die in dieser Arbeit gemessenen Bioparameter zukünftig in Diagnostik und Therapie affektiver Erkrankungen Verwendung. Die heutzutage noch aufwendig zu therapierenden Leiden könnten dadurch effektiver geheilt und somit großer Schaden abgewendet werden.

5.2 Abstract

Psychiatric disorders of the affective spectrum not only cause serious individual suffering, but also tremendous socio-economic costs. Further research of the multifactorial genesis of these illnesses is provided by the DFG funded *Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study* (MACS). It focuses on the diverse genetic and molecular mechanisms underlying the genesis and maintaining of these disorders. Beside development of new treatment approaches, the research foundation strives to detect measurable biological parameters as a basis for diagnostical classification or as therapy control. This dissertation pursues the goal of detecting immunological and brain morphometric differences between healthy and ill subjects. Furthermore a statistically significant association between these parameters shall be detected.

For this purpose peripheral venal blood of 609 participants of the MACS was incubated with lipopolysaccharide (LPS) and antiCD3/CD28-antibodies. LPS induces a general proinflammatory immune response, whereas antiCD3/CD28 gives rise to a specific T-cell response. The released cytokines were then quantified by a Cytometric Bead Array System (CBA). They reflect the general capacity and responsiveness of the immune system. Additionally, this dissertation incorporates volume data of multiple brain regions measured by a 3-tesla MRI. This data was provided by other members of the MACS.

While healthy men and affected men show almost identical immune responses, healthy women show significantly higher concentrations of proinflammatory cytokines (IL1- β , TNF- α , IFN- γ , IL17- α und IL12p70) than their ill counterparts. Brain morphometric differences can be detected at the lateral ventricles, the thalamus, the amygdala, the left nucleus caudatus, the right nucleus accumbens und the left hippocampal region. The interaction factors related to the diagnoses, the age and/or the gender show significant values for these brain regions. Furthermore, in logistic regression model IL10 and TNF- α show significant influence on the target variables: Putamen, left nucleus accumbens and the right globus pallidus.

These results strengthen the widely held assumption about a key role of the immune system in the etiopathogenesis of affective disorders. It goes in line with the findings of previous studies indicating various causes of elevated immune parameters, their diverse mechanisms of interaction with the brain and their broad effects on brain function and structure. The cross-sectional design of the present study does not allow for assuming a causal relationship between cytokines and brain volume.

However, the results showing that cytokines are associated with the decreased brain volume are of great importance for the follow-up investigations or new longitudinal studies. In future research, it would be interesting to take into account the immune regulatory effects of antidepressant medication or smoking. Bioparameters measured in this work may contribute to the improvement of diagnostics and therapeutics of affective disorders in the future and thereby reduce the individual and social burden of this disease.

6 Literaturverzeichnis

- Allison DJ, Ditor DS (2014) The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. *J. Neuroinflammation* 11, 151
- Antwerpes F., Wedig M. P., Siwek D. S. (2015) Depression - DocCheck Flexikon. Stand: 21. August 2015. URL: http://flexikon.doccheck.com/de/Depression?utm_source=www.doccheck.com&utm_medium=web&utm_campaign=DC%2BSearch (abgerufen am: 2. September 2015)
- Arnone D, McKie S, Elliott R, Juhasz G, Thomas EJ, Downey D, Williams S, Deakin, J F W, Anderson IM (2013) State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Mol. Psychiatry* 18, 1265–1272
- Arolt V, Dilling H, Reimer C (2011) Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie. Mit 63 Fallbeispielen und 13 Tabellen, 7. Aufl. Springer Berlin [u.a.]
- Audet M-C, Anisman H (2013) Interplay between pro-inflammatory cytokines and growth factors in depressive illnesses. *Frontiers in cellular neuroscience* 7, 1–13
- Bauer R, Spiessl H, Helmbrecht MJ (2015) Burden, reward, and coping of adult offspring of patients with depression and bipolar disorder. *International journal of bipolar disorders* 3, 2
- Baune BT, Konrad C, Grotegerd D, Suslow T, Ohrmann P, Bauer J, Arolt V, Heindel W, Domschke K, Schöning S, Rauch AV, Sehlmeier C, Kugel H, Dannlowski U (2012) Tumor necrosis factor gene variation predicts hippocampus volume in healthy individuals. *Biol. Psychiatry* 72, 655–662
- Bijanki KR, Hodis B, Brumm MC, Harlynn EL, McCormick LM (2014) Hippocampal and left subcallosal anterior cingulate atrophy in psychotic depression. *PLoS ONE* 9, e110770
- Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R (2010) Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *The American journal of psychiatry* 167, 281–288
- Bomert M, Köllisch G, Roponen M, Lauener R, Renz H, Pfefferle PI, Al-Fakhri N (2011) Analytical performance of a multiplexed, bead-based cytokine detection system in small volume samples. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 49, 1691–1693
- Cohen J (1992) A power primer. *Psychol. Bull.* 112, 155–159
- Cole J, Toga AW, Hojatkashani C, Thompson P, Costafreda SG, Cleare AJ, Williams, Steven C R, Bullmore ET, Scott JL, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND, Donaldson C, Mirza M, Marquand A, Nosarti C, McGuffin P, Fu, Cynthia H Y (2010) Subregional hippocampal deformations in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 126, 272–277
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 46–56
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2014) ICD-10-GM Version 2015 Systematisches Verzeichnis. Stand: 2014
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL (2010) A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 67, 446–457

- Du M, Liu J, Chen Z, Huang X, Li J, Kuang W, Yang Y, Zhang W, Zhou D, Bi F, Kendrick KM, Gong Q (2014) Brain grey matter volume alterations in late-life depression. *Journal of psychiatry & neuroscience* : JPN 39, 397–406
- Duller C (2008) Einführung in die nichtparametrische Statistik mit SAS und R. Ein anwendungsorientiertes Lehr- und Arbeitsbuch. Physica-Verlag Heidelberg
- Felger JC, Lotrich FE (2013) Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 246, 199–229
- Fryers T, Melzer D, Jenkins R (2003) Social inequalities and the common mental disorders: a systematic review of the evidence. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 38, 229–237
- Gallagher SK, Mechanic D (1996) Living with the mentally ill: Effects on the health and functioning of other household members. *Social Science & Medicine* 42, 1691–1701
- Goethe JW von (1833) Faust. Der Tragödie zweiter Teil. Anaconda Köln
- Gold PW (2015) The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol. Psychiatry* 20, 32–47
- Gongvatana A, Correia S, Dunsiger S, Gauthier L, Devlin KN, Ross S, Navia B, Tashima KT, DeLaMonte S, Cohen RA (2014) Plasma cytokine levels are related to brain volumes in HIV-infected individuals. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* 9, 740–750
- Grabe H (2013) Gen-Umwelt-Interaktionen. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 14, 82–84
- Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC (2015) The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *The Journal of clinical psychiatry* 76, 155–162
- Grieve SM, Korgaonkar MS, Koslow SH, Gordon E, Williams LM (2013) Widespread reductions in gray matter volume in depression. *NeuroImage. Clinical* 3, 332–339
- Härter M., Klesse C., Bermejo I., Berger M. (2009) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5, 1–264
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (1997) Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die U.S.A. Leitlinie zur guten klinisch Praxis (GCP)
- Isung J, Aejineband S, Mobarrez F, Nordström P, Runeson B, Asberg M, Piehl F, Jokinen J (2014) High interleukin-6 and impulsivity: determining the role of endophenotypes in attempted suicide. *Translational psychiatry* 4, e470
- Kessler H (2013) Neuronale Korrelate der Depression. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 14, 76–78
- Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK (2009) A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 12, 561–578

- Kim Y-K, Na K-S, Shin K-H, Jung H-Y, Choi S-H, Kim J-B (2007) Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 31, 1044–1053
- Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ (2010) Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol. Dis.* 37, 519–533
- Mac Lean PD (1949) Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom. Med.* 11, 338–353
- Malykhin NV, Carter R, Seres P, Coupland NJ (2010) Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 35, 337–343
- Man K, Gabriel SS, Liao Y, Gloury R, Preston S, Henstridge DC, Pellegrini M, Zehn D, Berberich-Siebelt F, Febbraio MA, Shi W, Kallies A (2017) Transcription Factor IRF4 Promotes CD8+ T Cell Exhaustion and Limits the Development of Memory-like T Cells during Chronic Infection. *Immunity* 47, 1129-1141.e5
- McAfoose J, Baune BT (2009) Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 355–366
- Moncrieff J, Kirsch I (2005) Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ (Clinical research ed.)* 331, 155–157
- Norbert Müller (2013) The Role of Anti-Inflammatory Treatment in Psychiatric Disorders. Conference paper 25, 292–298
- Noto C, Ota VK, Santoro ML, Ortiz BB, Rizzo LB, Higuchi CH, Cordeiro Q, Belangero SI, Bressan RA, Gadelha A, Maes M, Brietzke E (2015) Effects of depression on the cytokine profile in drug naïve first-episode psychosis. *Schizophr. Res.*
- O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG (2007) Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *Journal of psychiatric research* 41, 326–331
- Pannekoek JN, van der Werff, Steven J A, van den Bulk, Bianca G, van Lang, Natasja D J, Rombouts, Serge A R B, van Buchem, Mark A, Vermeiren, Robert R J M, van der Wee, Nic J A (2014) Reduced anterior cingulate gray matter volume in treatment-naïve clinically depressed adolescents. *NeuroImage. Clinical* 4, 336–342
- Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. *Arch NeurPsych* 38, 725
- Pfefferle PI, Büchele G, Blümer N, Roponen M, Ege MJ, Krauss-Etschmann S, Genuneit J, Hyvärinen A, Hirvonen M-R, Lauener R, Pekkanen J, Riedler J, Dalphin JC, Brunekeef B, Braun-Fahrlander C, Mutius E von, Renz H (2010) Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy. The PASTURE Study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 125, 108-15.e1-3
- Postal M, Appenzeller S (2015) The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmun. Rev.* 14, 30–35
- Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35, 192–216

- Raison CL, Miller AH (2011) Is depression an inflammatory disorder? *Curr. Psychiatry Rep.* 13, 467–475
- Rao U, Chen L-A, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL (2010) Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol. Psychiatry* 67, 357–364
- Redlich R, Almeida, Jorge J R, Grotegerd D, Opel N, Kugel H, Heindel W, Arolt V, Phillips ML, Dannlowski U (2014) Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression. A voxel-based morphometry-pattern classification approach. *JAMA psychiatry* 71, 1222–1230
- Rivera-Rivera Y, García Y, Toro V, Cappas N, López P, Yamamura Y, Rivera-Amill V (2014) Depression Correlates with Increased Plasma Levels of Inflammatory Cytokines and a Dysregulated Oxidant/Antioxidant Balance in HIV-1-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. *Journal of clinical & cellular immunology* 5
- Rosenbach F, Richter M (2013) Depression als gesellschaftliche Erkrankung. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 14, 85–88
- Schiepers, Olga J G, Wichers MC, Maes M (2005) Cytokines and major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 29, 201–217
- Schwarz J, Bruderer Enzler H, Keller M, Simoni C de, Seidmann S, Westphalen A (2016a) UZH - Kruskal-Wallis-Test. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/kruskal.html> (abgerufen am: 18. Juli 2017)
- Schwarz J, Bruderer Enzler H, Keller M, Simoni C de, Seidmann S, Westphalen A (2016b) UZH - Logistische Regressionsanalyse. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/lreg.html> (abgerufen am: 18. Juli 2017)
- Schwarz J, Bruderer Enzler H, Keller M, Simoni C de, Seidmann S, Westphalen A (2016c) UZH - Methodenberatung - Binomialtest. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/proportionen/binomial.html> (abgerufen am: 18. Juli 2017)
- Schwarz J, Bruderer Enzler H, Keller M, Simoni C de, Seidmann S, Westphalen A (2016d) UZH - Methodenberatung - Einfaktorielle Varianzanalyse (ohne Messwiederholung). URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/evarianz.html> (abgerufen am: 18. Juli 2017)
- Schwarz J, Bruderer Enzler H, Keller M, Simoni C de, Seidmann S, Westphalen A (2016e) UZH - Methodenberatung - Rangkorrelation nach Spearman. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/zusammenhaenge/rangkorrelation.html> (abgerufen am: 18. Juli 2017)
- Schwarz J, Bruderer Enzler H, Keller M, Simoni C de, Seidmann S, Westphalen, AnnekeSeidmann, Anneke Westphalen (2016f) UZH - Mann-Whitney-U-Test. URL: <http://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse/unterschiede/zentral/mann.html> (abgerufen am: 18. Juli 2017)
- Shapiro SS, Wilk MB (1965) An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika* 52, 591

- Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Toben C, Baune BT (2014) Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front. Neurosci.* 8, 315
- Skaper SD, Facci L (2012) Mast cell-glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 367, 3312–3325
- Skaper SD, Facci L, Giusti P (2014) Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology* 141, 314–327
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, Uylings, Harry B M, Friedman L, Rajkowska G (2004) Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol. Psychiatry* 56, 640–650
- Stratmann M, Konrad C, Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, Uhlmann C, Postert C, Suslow T, Heindel W, Arolt V, Kircher T, Dannlowski U (2014) Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PLoS ONE* 9, e102692
- Sudheimer KD, O'Hara R, Spiegel D, Powers B, Kraemer HC, Neri E, Weiner M, Hardan A, Hallmayer J, Dhabhar FS (2014) Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. *Frontiers in aging neuroscience* 6, 1–7
- Videbech P, Ravnkilde B (2004) The American Journal of Psychiatry 2004 Vol 161 [11] pages [1957–1966] Videbech, Ravnkilde // Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *The American journal of psychiatry* 161, 1957–1966
- Waisman A, Hauptmann J, Regen T (2015) The role of IL-17 in CNS diseases. *Acta Neuropathol. (Berl.)*
- Waller C (2013) Stress, Depression und kardiovaskuläres Risiko. *PiD - Psychotherapie im Dialog* 14, 79–81
- Wang J-C, Xu Y, Huang Z-M, Lu X-J (2017) T cell exhaustion in cancer. Mechanisms and clinical implications. *J. Cell. Biochem.*
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE (1995) Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* 57, 1011–1026
- Wherry EJ (2011) T cell exhaustion. *Nat. Immunol.* 13, 492–499
- World Health Organization (Hrsg.) (2002) The World Health Report 2001 / Mental health. New understanding, new people. World Health Organization Genève
- World Health Organization (Hrsg.) (2008) The Global Burden of Disease 2004. 2004 update. World Health Organization Genève
- World Health Organization (Hrsg.) (2014) Basic documents 48th edition. World Health Organization Genève
- World Medical Association (2013) Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194
- Wu J, Shi H (2017) Unlocking the epigenetic code of T cell exhaustion. *Translational cancer research* 6, S384-S387

Zheng L-S, Kaneko N, Sawamoto K (2015) Minocycline treatment ameliorates interferon-alpha- induced neurogenic defects and depression-like behaviors in mice. *Frontiers in cellular neuroscience* 9, 5

Zimmerman M, McDermut W, Mattia JI (2000) Frequency of Anxiety Disorders in Psychiatric Outpatients With Major Depressive Disorder. *AJP* 157, 1337–1340

Anhang

Zusätzliche Tabellen

Tabelle 12: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker LatVent_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	958610270,281 ^a	8	119826283,785	6,056	,000	,157
Konstanter Term	101662306,036	1	101662306,036	5,138	,024	,019
ICV	451873938,622	1	451873938,622	22,839	,000	,080
Alter_Gruppiert	311328264,672	1	311328264,672	15,735	,000	,057
Geschlecht	12147711,600	1	12147711,600	,614	,434	,002
Gesund_Depressiv	827204,880	1	827204,880	,042	,838	,000
Alter_Gruppiert * Geschlecht	76546894,279	1	76546894,279	3,869	,050	,015
Alter_Gruppiert *	3393336,105	1	3393336,105	,172	,679	,001
Gesund_Depressiv						
Geschlecht * Gesund_Depressiv	91744236,796	1	91744236,796	4,637	,032	,017
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	165796,069	1	165796,069	,008	,927	,000
Gesund_Depressiv						
Fehler	5163994924,485	261	19785421,167			
Gesamtsumme	21820178972,250	270				
Korrigierter Gesamtwert	6122605194,766	269				

a. R-Quadrat = ,157 (Angepasstes R-Quadrat = ,131)

Tabelle 13: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter LatVent_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	856640417,503 ^a	8	107080052,188	5,497	,000	,144
Konstanter Term	106952519,943	1	106952519,943	5,491	,020	,021
ICV	432340086,160	1	432340086,160	22,196	,000	,078
Alter_Gruppiert	183395288,316	1	183395288,316	9,416	,002	,035
Geschlecht	3061344,717	1	3061344,717	,157	,692	,001
Gesund_Depressiv	10277848,357	1	10277848,357	,528	,468	,002
Alter_Gruppiert *	1714653,303	1	1714653,303	,088	,767	,000
Gesund_Depressiv						
Geschlecht * Gesund_Depressiv	127013717,609	1	127013717,609	6,521	,011	,024
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	10480,246	1	10480,246	,001	,982	,000
Gesund_Depressiv						
Fehler	5083753220,119	261	19477981,686			
Gesamtsumme	19840700517,830	270				
Korrigierter Gesamtwert	5940393637,622	269				

a. R-Quadrat = ,144 (Angepasstes R-Quadrat = ,118)

Tabelle 14: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker thal_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	130003894,590 ^a	8	16250486,824	36,188	,000	,526
Konstanter Term	7387139,979	1	7387139,979	16,451	,000	,059
ICV	73379803,317	1	73379803,317	163,410	,000	,385
Alter_Gruppiert	6427963,334	1	6427963,334	14,315	,000	,052
Geschlecht	523256,073	1	523256,073	1,165	,281	,004
Gesund_Depressiv	490010,773	1	490010,773	1,091	,297	,004
Alter_Gruppiert * Geschlecht	236017,578	1	236017,578	,526	,469	,002
Geschlecht *	2126269,475	1	2126269,475	4,735	,030	,018
Gesund_Depressiv						
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	543359,239	1	543359,239	1,210	,272	,005
Gesund_Depressiv						
Fehler	117202678,540	261	449052,408			
Gesamtsumme	18402688819,540	270				
Korrigierter Gesamtwert	247206573,131	269				

a. R-Quadrat = ,526 (Angepasstes R-Quadrat = ,511)

Tabelle 15: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linke amyg_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	5974958,498 ^a	8	746869,812	28,027	,000	,462
Konstanter Term	391900,393	1	391900,393	14,706	,000	,053
ICV	2781874,573	1	2781874,573	104,391	,000	,286
Alter_Gruppiert	51944,574	1	51944,574	1,949	,164	,007
Geschlecht	385286,341	1	385286,341	14,458	,000	,052
Gesund_Depressiv	23350,336	1	23350,336	,876	,350	,003
Alter_Gruppiert * Geschlecht	218,009	1	218,009	,008	,928	,000
Alter_Gruppiert *	3247,030	1	3247,030	,122	,727	,000
Gesund_Depressiv						
Geschlecht * Gesund_Depressiv	4150,008	1	4150,008	,156	,693	,001
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	108205,860	1	108205,860	4,060	,045	,015
Gesund_Depressiv						
Fehler	6955253,864	261	26648,482			
Gesamtsumme	747719970,027	270				
Korrigierter Gesamtwert	12930212,363	269				

a. R-Quadrat = ,462 (Angepasstes R-Quadrat = ,446)

Tabelle 16: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechte amyg_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	6040424,044 ^a	8	755053,005	31,389	,000	,490
Konstanter Term	443999,250	1	443999,250	18,458	,000	,066
ICV	2698429,170	1	2698429,170	112,177	,000	,301
Alter_Gruppiert	106059,065	1	106059,065	4,409	,037	,017
Geschlecht	525080,747	1	525080,747	21,828	,000	,077
Gesund_Depressiv	25,863	1	25,863	,001	,974	,000
Alter_Gruppiert * Geschlecht	23104,699	1	23104,699	,960	,328	,004
Alter_Gruppiert *	1815,885	1	1815,885	,075	,784	,000
Gesund_Depressiv						
Geschlecht * Gesund_Depressiv	11677,221	1	11677,221	,485	,487	,002
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	97312,181	1	97312,181	4,045	,045	,015
Gesund_Depressiv						
Fehler	6278366,837	261	24055,045			
Gesamtsumme	758873964,831	270				
Korrigierter Gesamtwert	12318790,881	269				

a. R-Quadrat = ,490 (Angepasstes R-Quadrat = ,475)

Tabelle 17: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linken thal_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	191864566,730 ^a	31	6189179,572	14,550	,000	,566
Konstanter Term	8369697,675	1	8369697,675	19,676	,000	,054
ICV	92917862,892	1	92917862,892	218,432	,000	,387
Alter_Gruppiert	2837347,368	1	2837347,368	6,670	,010	,019
Geschlecht	534171,221	1	534171,221	1,256	,263	,004
Subgruppe	4403594,186	7	629084,884	1,479	,174	,029
Alter_Gruppiert * Geschlecht	241779,723	1	241779,723	,568	,451	,002
Alter_Gruppiert *	837237,412	7	119605,345	,281	,961	,006
Subgruppe	7133537,521	7	1019076,789	2,396	,021	,046
Geschlecht * Subgruppe	3337938,068	6	556323,011	1,308	,253	,022
Alter_Gruppiert * Geschlecht * Subgruppe	147183349,994	346	425385,405			
Fehler	25417572989,810	378				
Gesamtsumme	339047916,724	377				
Korrigierter Gesamtwert						

a. R-Quadrat = ,566 (Angepasstes R-Quadrat = ,527)

Tabelle 18: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter thal_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	160889763,768 ^a	31	5189992,380	18,783	,000	,627
Konstanter Term	6579587,316	1	6579587,316	23,811	,000	,064
ICV	76274985,164	1	76274985,164	276,039	,000	,444
Alter_Gruppiert	2581889,394	1	2581889,394	9,344	,002	,026
Geschlecht	466964,126	1	466964,126	1,690	,194	,005
Subgruppe	4067893,028	7	581127,575	2,103	,043	,041
Alter_Gruppiert * Geschlecht	128904,875	1	128904,875	,467	,495	,001
Alter_Gruppiert *	727198,315	7	103885,474	,376	,916	,008
Subgruppe	4045874,146	7	577982,021	2,092	,044	,041
Geschlecht * Subgruppe	1417550,037	6	236258,340	,855	,528	,015
Alter_Gruppiert * Geschlecht * Subgruppe	95606743,824	346	276320,069			
Fehler	20660195516,830	378				
Gesamtsumme	256496507,591	377				
Korrigierter Gesamtwert						

a. R-Quadrat = ,627 (Angepasstes R-Quadrat = ,594)

Tabelle 19: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker hippo_neu

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	33545710,561 ^a	31	1082119,696	8,826	,000	,442
Konstanter Term	9799721,899	1	9799721,899	79,932	,000	,188
ICV	14827858,074	1	14827858,074	120,945	,000	,259
Alter_Gruppiert	142732,927	1	142732,927	1,164	,281	,003
Geschlecht	492180,810	1	492180,810	4,015	,046	,011
Subgruppe	366344,859	7	52334,980	,427	,885	,009
Alter_Gruppiert * Geschlecht	119214,966	1	119214,966	,972	,325	,003
Alter_Gruppiert * Subgruppe	1139825,549	7	162832,221	1,328	,236	,026
Geschlecht * Subgruppe	630091,509	7	90013,073	,734	,643	,015
Alter_Gruppiert * Geschlecht * Subgruppe	1905028,325	6	317504,721	2,590	,018	,043
Fehler	42419646,649	346	122600,135			
Gesamtsumme	7573192965,415	378				
Korrigierter Gesamtwert	75965357,210	377				

a. R-Quadrat = ,442 (Angepasstes R-Quadrat = ,392)

Tabelle 20: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter LatVent_norm

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	,000 ^a	7	2,444E-5	3,027	,004	,054
Konstanter Term	,007	1	,007	909,261	,000	,711
Geschlecht	3,452E-5	1	3,452E-5	4,275	,039	,011
Gesund_Krank	5,992E-6	1	5,992E-6	,742	,390	,002
Alter_Gruppiert	6,896E-5	1	6,896E-5	8,541	,004	,023
Geschlecht * Gesund_Krank	3,901E-5	1	3,901E-5	4,831	,029	,013
Geschlecht * Alter_Gruppiert	5,657E-7	1	5,657E-7	,070	,791	,000
Gesund_Krank *	2,929E-6	1	2,929E-6	,363	,547	,001
Alter_Gruppiert						
Geschlecht * Gesund_Krank *	4,946E-7	1	4,946E-7	,061	,805	,000
Alter_Gruppiert						
Fehler	,003	370	8,074E-6			
Gesamtsumme	,012	378				
Korrigierter Gesamtwert	,003	377				

a. R-Quadrat = ,054 (Angepasstes R-Quadrat = ,036)

Tabelle 21: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker caud_norm

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	2,092E-6 ^a	7	2,989E-7	4,438	,000	,077
Konstanter Term	,002	1	,002	25359,246	,000	,986
Geschlecht	1,330E-7	1	1,330E-7	1,974	,161	,005
Gesund_Krank	1,494E-8	1	1,494E-8	,222	,638	,001
Alter_Gruppiert	1,121E-6	1	1,121E-6	16,638	,000	,043
Geschlecht * Gesund_Krank	5,410E-9	1	5,410E-9	,080	,777	,000
Geschlecht * Alter_Gruppiert	9,524E-9	1	9,524E-9	,141	,707	,000
Gesund_Krank *	3,378E-7	1	3,378E-7	5,016	,026	,013
Alter_Gruppiert						
Geschlecht * Gesund_Krank *	2,373E-8	1	2,373E-8	,352	,553	,001
Alter_Gruppiert						
Fehler	2,492E-5	370	6,735E-8			
Gesamtsumme	,002	378				
Korrigierter Gesamtwert	2,701E-5	377				

a. R-Quadrat = ,077 (Angepasstes R-Quadrat = ,060)

Tabelle 22: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechte amyg_norm

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	2,572E-7 ^a	7	3,674E-8	3,216	,003	,057
Konstanter Term	,000	1	,000	31612,029	,000	,988
Geschlecht	1,074E-7	1	1,074E-7	9,404	,002	,025
Gesund_Krank	1,186E-8	1	1,186E-8	1,038	,309	,003
Alter_Gruppiert	5,773E-8	1	5,773E-8	5,053	,025	,013
Geschlecht * Gesund_Krank	3,578E-9	1	3,578E-9	,313	,576	,001
Geschlecht * Alter_Gruppiert	2,664E-8	1	2,664E-8	2,332	,128	,006
Gesund_Krank *	1,251E-9	1	1,251E-9	,110	,741	,000
Alter_Gruppiert						
Geschlecht * Gesund_Krank *	5,475E-8	1	5,475E-8	4,792	,029	,013
Alter_Gruppiert						
Fehler	4,227E-6	370	1,142E-8			
Gesamtsumme	,000	378				
Korrigierter Gesamtwert	4,484E-6	377				

a. R-Quadrat = ,057 (Angepasstes R-Quadrat = ,040)

Tabelle 23: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker hippo_norm

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	1,103E-6 ^a	7	1,575E-7	2,582	,014	,065
Konstanter Term	,002	1	,002	25526,165	,000	,990
Alter_Gruppiert	1,107E-7	1	1,107E-7	1,815	,179	,007
Geschlecht	1,645E-9	1	1,645E-9	,027	,870	,000
Gesund_Depressiv	1,072E-8	1	1,072E-8	,176	,675	,001
Alter_Gruppiert * Geschlecht	2,329E-7	1	2,329E-7	3,817	,052	,014
Alter_Gruppiert *	4,190E-7	1	4,190E-7	6,868	,009	,026
Gesund_Depressiv						
Geschlecht *	1,861E-10	1	1,861E-10	,003	,956	,000
Gesund_Depressiv						
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	7,751E-8	1	7,751E-8	1,270	,261	,005
Gesund_Depressiv						
Fehler	1,598E-5	262	6,101E-8			
Gesamtsumme	,002	270				
Korrigierter Gesamtwert	1,709E-5	269				

a. R-Quadrat = ,065 (Angepasstes R-Quadrat = ,040)

Tabelle 24: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter accumb_norm

Quelle	Typ III Quadratsumme	df	Quadratischer Mittelwert	F	Sig.	Partielles Eta ²
Korrigiertes Modell	1,594E-7 ^a	7	2,277E-8	7,985	,000	,176
Konstanter Term	2,597E-5	1	2,597E-5	9107,141	,000	,972
Alter_Gruppiert	7,801E-8	1	7,801E-8	27,359	,000	,095
Geschlecht	7,952E-10	1	7,952E-10	,279	,598	,001
Gesund_Depressiv	1,889E-9	1	1,889E-9	,662	,416	,003
Alter_Gruppiert * Geschlecht	3,383E-10	1	3,383E-10	,119	,731	,000
Alter_Gruppiert *	1,487E-8	1	1,487E-8	5,217	,023	,020
Gesund_Depressiv						
Geschlecht *	3,907E-10	1	3,907E-10	,137	,712	,001
Gesund_Depressiv						
Alter_Gruppiert * Geschlecht *	1,353E-9	1	1,353E-9	,475	,491	,002
Gesund_Depressiv						
Fehler	7,471E-7	262	2,851E-9			
Gesamtsumme	3,981E-5	270				
Korrigierter Gesamtwert	9,064E-7	269				

a. R-Quadrat = ,176 (Angepasstes R-Quadrat = ,154)

Tabelle 25: Omnibustests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	148,357	5	,000
	Block	148,357	5	,000
	Modell	148,357	5	,000

Tabelle 26: Modellübersicht linkes Putamen

Schritt	-2 Log-Likelihood	R-Quadrat nach Cox & Snell	R-Quadrat nach Nagelkerke
1	375,662 ^a	,325	,433

Tabelle 27: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen linkes Putamen

		B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,068	,011	40,830	1	,000	,935
	Geschlecht	-,797	,297	7,192	1	,007	,451
	ICV	,000	,000	36,246	1	,000	1,000
	IL10_norm	-,024	,009	6,821	1	,009	,976
	IL6_norm	,000	,000	5,012	1	,025	1,000
	Konstante	-7,534	2,050	13,501	1	,000	,001
		95% Konfidenzintervall für EXP(B)					
		Unterer	Oberer				
Schritt 1 ^a	Alter	,916	,954				
	Geschlecht	,252	,807				
	ICV	1,000	1,000				
	IL10_norm	,959	,994				
	IL6_norm	1,000	1,000				
	Konstante						

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, ICV, IL10_norm, IL6_norm.

Tabelle 28: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen rechtes Putamen

		B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,084	,011	54,047	1	,000	,920
	Geschlecht	-,843	,309	7,455	1	,006	,431
	ICV	,000	,000	32,455	1	,000	1,000
	IL10_norm	-,021	,009	4,922	1	,027	,979
	IL6_norm	,000	,000	7,729	1	,005	1,000
	Konstante	-6,832	2,104	10,546	1	,001	,001
		95% Konfidenzintervall für EXP(B)					
		Unterer	Oberer				
Schritt 1 ^a	Alter	,899	,940				
	Geschlecht	,235	,788				
	ICV	1,000	1,000				
	IL10_norm	,962	,998				
	IL6_norm	1,000	1,000				
	Konstante						

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, ICV, IL10_norm, IL6_norm.

Tabelle 29: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen rechtes Putamen

		B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,090	,013	45,948	1	,000	,914
	Geschlecht	-,876	,366	5,713	1	,017	,417
	ICV	,000	,000	23,741	1	,000	1,000
	TNFa_antiCD3 /CD28	-,006	,003	4,919	1	,027	,994
	Konstante	-6,250	2,486	6,318	1	,012	,002
		95% Konfidenzintervall für EXP(B)					
		Unterer	Oberer				
Schritt 1 ^a	Alter	,891	,938				
	Geschlecht	,203	,854				
	ICV	1,000	1,000				
	TNFa_norm	,989	,999				
	Konstante						

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, ICV, TNFa_norm.

Tabelle 30: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen linker Nucleus accumbens

		B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,048	,010	20,810	1	,000	,953
	Geschlecht	-,645	,308	4,376	1	,036	,525
	ICV	,000	,000	3,427	1	,064	1,000
	IL10_antiCD3 /CD28	-,056	,023	5,683	1	,017	,946
	Konstante	-,044	1,982	,000	1	,982	,957
		95% Konfidenzintervall für EXP(B)					
		Unterer	Oberer				
Schritt 1 ^a	Alter	,934	,973				
	Geschlecht	,287	,960				
	ICV	1,000	1,000				
	IL10_norm	,904	,990				
	Konstante						

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, ICV, IL10_norm.

Tabelle 31: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen linker Nucleus accumbens

		B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,050	,010	23,325	1	,000	,951
	Geschlecht	-,138	,271	,259	1	,610	,871
	IL10_antiCD3 /CD28_norm	-,049	,022	4,864	1	,027	,952
	Konstante	2,242	,610	13,500	1	,000	9,415
		95% Konfidenzintervall für EXP(B)					
		Unterer	Oberer				
Schritt 1 ^a	Alter	,932	,971				
	Geschlecht	,512	1,482				
	IL10_antiCD3 /CD28	,912	,995				
	Konstante						

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, IL10_norm.

Tabelle 32: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen rechter Globus pallidus

		B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	Alter	-,017	,010	2,563	1	,109	,983
	Geschlecht	-,497	,314	2,509	1	,113	,608
	ICV	,000	,000	29,843	1	,000	1,000
	IL10_antiCD3 /CD28	-,047	,024	3,938	1	,047	,954
	Konstante	-9,514	2,292	17,229	1	,000	,000
		95% Konfidenzintervall für EXP(B)					
		Unterer	Oberer				
Schritt 1 ^a	Alter	,963	1,004				
	Geschlecht	,329	1,125				
	ICV	1,000	1,000				
	IL10_antiCD3 /CD28	,910	,999				

a. In Schritt 1 eingegebene Variable(n): Alter, Geschlecht, ICV, IL10_norm.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA *Analysis of Variance*

CBA *Cytometric Bead Array System*

CD *Cluster of Differentiation*

CSF *Koloniestimulierender Faktor*

DALYs *Disability-adjusted Life Years = Years of Life Lost (YLL)+Years Lived with Disability (YLD)*

DAMPs *Danger Associated Molecular Patterns*

DSM *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

ELISA *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

HPA-Achse *Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse*

ICD-10 *International Classification of Diseases*

ICV *Intracerebrallvolumen*

IDO *Indolamin-2,3-Dioxygenase*

IFN *Interferon*

IL *Interleukin*

LPS *Lipopolysaccharide*

MACS *Marburg-Münster Affective Disorder Cohort Study*

MAO-I *Monoaminoxidase-Hemmer*

NK *Natürliche Killerzellen*

PANSS-Score *Positive and Negative Syndrome Scale*

PE *Phycoerythrin*

SERT *Serotonintransporter*

SSNRI *Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer*

SSRI *Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer*

TCA *Trizyklische Antidepressiva*

TE *Time of Echo*

TI *Time of Inversion*

TNF *Tumornekrosefaktor*

TR *Time of Repetition*

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Probanden	33
Abbildung 2: Geschätzte Randmittel von LLatVent_neu	42
Abbildung 3: Geschätzte Randmittel von Lthal_neu	43
Abbildung 4: Geschätzte Randmittel von Lamyg_neu	44
Abbildung 5: Geschätzte Randmittel von Ramyg_neu	45
Abbildung 6: Geschätzte Randmittel von Lthal_neu	47
Abbildung 7: Geschätzte Randmittel von Rthal_neu	48
Abbildung 8: Geschätzte Randmittel von Lhippo_neu	49
Abbildung 9: Geschätzte Randmittel von Lcaud_norm	51
Abbildung 10: Geschätzte Randmittel von Ramyg_norm	52
Abbildung 11: Geschätzte Randmittel von Lhippo_norm	54
Abbildung 12: Geschätzte Randmittel von Raccumb_norm	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tests auf Normalverteilung der LPS-Zytokine ^a	31
Tabelle 2: Tests auf Normalverteilung der anti-CD3/CD28-Zytokine ^a	32
Tabelle 3: Tests auf Normalverteilung der Zielvolumina ^{*a}	32
Tabelle 4: Anzahl und Durchschnittsalter in den Subgruppen	34
Tabelle 5: Deskriptive Statistiken der LPS-Zytokine	35
Tabelle 6: Deskriptive Statistiken der anti-CD3/CD28-Zytokine	35
Tabelle 7: Deskriptive Statistiken der Zielvolumina	36
Tabelle 8: Zwischensubjektfaktoren mit Gesund_Depressiv und dem ICV als Kovariate	41
Tabelle 9: Zwischensubjektfaktoren mit Subgruppen und dem ICV als Kovariate	46
Tabelle 10: Zwischensubjektfaktoren mit Gesund_Krank ohne Kovariate	50
Tabelle 11: Zwischensubjektfaktoren Gesund_Depressiv ohne Kovariate	53
Tabelle 12: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker LatVent_neu	I
Tabelle 13: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter LatVent_neu	II
Tabelle 14: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker thal_neu	II
Tabelle 15: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linke amyg_neu	III
Tabelle 16: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechte amyg_neu	III
Tabelle 17: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linken thal_neu	IV
Tabelle 18: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter thal_neu	IV
Tabelle 19: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker hippo_neu	V
Tabelle 20: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter LatVent_norm	V
Tabelle 21: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker caud_norm	VI
Tabelle 22: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechte amyg_norm	VI
Tabelle 23: Tests der Zwischensubjekteffekte: Linker hippo_norm	VII
Tabelle 24: Tests der Zwischensubjekteffekte: Rechter accumb_norm	VII
Tabelle 25: Omnibustests der Modellkoeffizienten	VIII
Tabelle 26: Modellübersicht linkes Putamen	VIII
Tabelle 27: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen linkes Putamen	VIII
Tabelle 28: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen rechtes Putamen	IX
Tabelle 29: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen rechtes Putamen	IX
Tabelle 30: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen linker Nucleus accumbens	X
Tabelle 31: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen linker Nucleus accumbens	X
Tabelle 32: Variablen in der Gleichung mit dem Zielvolumen rechter Globus pallidus	XI

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Aumüller
Baranowski, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Bauman, Baumann, Becker, Berger, Bette
Cetin, Czubayko
Dannowski, Daut, Del Rey, Dietrich, Donner-Banzhoff
Eberhart, Eilers
Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann
Geks, Gemsa, Gerdes, Glorius, Görg, Gress, Grimm, Grosse, Grundmann, Grzeschik
Hasilik, Hegele, Hertl, Höffken, Hofmann, Höglinger, Horn, Hoyer
Jerrentrup
Kalinowski, Kann, Kaufmann, Kerwat, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klenk, Klose,
Köhler,
Koolman, Kroll, Krones, Kuhlmann, Kwee
Langer, Lehr, Lill, Liss, Löffler, Lohoff
Mahnken, Maier, Maisch, Mandrek, Meyer, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters
Neubauer, Neumüller, Nimphius
Oertel, Olbert, Opitz
Pagenstecher, Peterlein, Pfefferle, Plant, Preisig-Müller
Ramaswamy, Rausch, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Risse, Röhm, Rölke, Röper,
Rosenow,
Rothmund, Ruchholtz
Schade, Schäfer, Schmidt, Schofer, Schrader, Schultze, Seitz, Sekundo, Sesterhenn, Sommer,
Sönnichsen, Steiniger, Sevic, Stibane
Tackenberg, Thieme, Timmesfeld
Vogelmeyer, Voigt
Wagner, Waldegger, Weihe, Wennemuth, Werner, Westermann, Wiegand, Wilhelm,
Wohlmann, Wrocklage, Wulf
Zemlin, Zentgraf

in Münster:

Eich
Heindel
Kümpers
Pavenstädt
Raschke
Senninger, Stypmann
Waltenberger

Danksagung

Für die Anfertigung dieser Arbeit erhielt ich Unterstützung von vielen Seiten, für die ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter Frau Professorin Pfefferle danken. Sie hat mir die Tür zum wissenschaftlichen Denken und Arbeiten eröffnet, mir die thematische Grundlage für die Dissertation geliefert und war über all die Jahre verlässliche Ansprechpartnerin. Neben der konstruktiven Unterstützung möchte ich auch für die nötige Freiheit in der Ausarbeitung und Auswertung der Arbeit danken. Nur hierdurch konnte ich die notwendigen Erfahrungen sammeln, die zur selbstständigen wissenschaftlichen Arbeit befähigen.

Als nächstes möchte ich meiner Frau Elena Forynna, meinen Eltern und meiner restlichen Familie danken. Durch die Unterstützung meiner Familie habe ich einen Schulabschluss erreichen können, der mir das Privileg eines Medizinstudiums ermöglicht hat. Zudem konnte ich mich durch die Unterstützung meiner Eltern während der vergangenen Jahre vollständig auf das Studium und die Promotion konzentrieren.

Während meiner medizinischen Ausbildung durfte ich einige inspirierende Ärzte begleiten, durch die ich wertvolle Ratschläge und Erfahrungen erhalten habe und die für mich Vorbilder darstellen. Im Besonderen möchte ich Ludger Spors-Schroedter danken, der mir zeigte, wie man eine ambulante unfallchirurgische Versorgung professionell durchführt, wie man eine Praxis mit einer sehr positiven Arbeitsatmosphäre führt und wie man auch als junger Student schon respektiert und an verantwortungsvolle medizinische Tätigkeiten herangeführt wird. Vielen Dank für das Vertrauen, die Lehre und die Großzügigkeit. Ebenso danke ich Herrn Dr. Klaus Herkenhoff, der mir zeigte, wie wichtig eine ganzheitliche und kontinuierliche hausärztliche Betreuung der Patienten ist und der seine Praxis nicht nur aus Berufung, sondern auch mit höchster fachlicher Kompetenz führt.

Zum Schluss möchte ich meinen Kommilitoninnen und Kommilitonen bzw. Freundinnen und Freunden danken. Sie haben mein Studium zu einer besonderen und unvergesslichen Zeit gemacht. Insbesondere danke ich Fabian Kormann. Er ist ebenso in dieses Forschungsprojekt involviert und wir haben viele Stunden zusammen im Labor verbracht. Er ist zu einem sehr guten Freund geworden.